

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

René Jean COUTEAUX

Né à Saint-Amand-les-Eaux (Nord) le 23 juin 1909

RECHERCHES SUR
L'HISTOGÉNÈSE DU MUSCLE STRIÉ
DES MAMMIFÈRES
ET
LA FORMATION DES PLAQUES MOTRICES

Président : M. VERNE, Professeur

PARIS

Editions du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique
405, Boulevard Raspail

1941



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153709_0025

RECHERCHES SUR
L'HISTOGÉNÈSE DU MUSCLE STRIÉ
DES MAMMIFÈRES
ET
LA FORMATION DES PLAQUES MOTRICES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

René Jean COUTEAUX

Né à Saint-Amand-les-Eaux (Nord) le 23 juin 1909

RECHERCHES SUR
L'HISTOGÉNÈSE DU MUSCLE STRIÉ
DES MAMMIFÈRES
ET
LA FORMATION DES PLAQUES MOTRICES

Président : M. VERNE, Professeur

PARIS

Editions du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique
105, Boulevard Raspail

1941

1. — Professeurs :

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice :

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (ETIENNE).	Pathologie médicale.
BESANÇON (JUSTIN).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER . . .	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD. . . .	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (ROGER)	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.) . . .	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEYRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO .	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD. . . .	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.
DE GENNES . . .	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD. . . .	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL. . . .	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expériment.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MÈNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS .	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET. . . .	Physiologie.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN. . . .	Pathologie médicale.
WILMOTH. . . .	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens :

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT. .	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER. . .	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS. . .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
PIÉDELÈVRE . . .	Médecine légale.
VAUDESCAL . . .	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent :

MM.		MM.	
ALAJOUANINE . . .	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER		DE GAUDART D'ALLAINES.	
DONZELOT		LEVEUF	
DUVOIR		MOULONGUET	
GASTINEL		MOURE	
LAROCHE (G.).		QUÉNU	
LIAN.		FEY.	
MOREAU			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			
PORTES			
VIGNES.			

V. — Chargés de cours :

MM	
CHAILLEY-BERT, agrégé .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

RECHERCHES SUR L'HISTOGÉNÈSE DU MUSCLE STRIÉ DES MAMMIFÈRES ET LA FORMATION DES PLAQUES MOTRICES

(Avec 33 figures dans le texte et les planches III à IX).

SOMMAIRE

	Pages
AVANT-PROPOS	104
MATÉRIEL ET TECHNIQUE	105

PREMIÈRE PARTIE RECHERCHES SUR L'HISTOGÉNÈSE MUSCULAIRE

I. — <i>Le mécanisme de la « néoformation » au cours du développement musculaire</i>	108
1. — Introduction	108
2. — Position actuelle du problème	109
3. — Les « aspects de clivage » des fibres musculaires embryonnaires	111
4. — La « néoformation » par différenciation d'éléments interstitiels	114
A) Techniques employées pour étudier la « néoformation »	114
B) Résultats obtenus	116
a) Les divers types de fibres d'un muscle embryonnaire	117
b) Les phases successives de la « néoformation »	120
C) Discussion des observations de MORPURGO	122
D) Discussion des observations de MEVES	124
5. — Problèmes généraux d'histogénèse musculaire que soulève l'étude de la « néoformation »	125
A) Les mitoses du muscle embryonnaire	125
B) L'individualité du myotube	126
a) L'origine myoblastique et l'origine mésenchymateuse des fibres musculaires striées	127
b) Discussion des observations de V. SCHMIDT	128

	Pages
II. — <i>Les rapports des ébauches musculaires et tendineuses au cours de l'histogénèse</i>	129
1. — Introduction	129
2. — La jonction des fibres musculaires embryonnaires et des ébauches tendineuses.	131
A) L'accroissement du nombre des fibres insérées, au cours du développement musculaire	131
B) Etude comparée des extrémités libres et insérées.	133
a) Le groupe nucléaire subterminal	133
b) Le segment terminal anucléé	133
α) Le segment terminal des fibres libres	135
β) Le segment terminal des fibres insérées	135
C) Conclusion sur les rapports des fibres musculaires embryonnaires et du tissu tendineux	140
D) Le mécanisme et les conditions de l'insertion secondaire des fibres	141
E) Les fibres à extrémités libres du muscle de l'adulte.	143
3. — Les rapports définitifs du muscle et du tendon	144
A) Position actuelle du problème	144
a) Les rapports des fibres musculaires et du tendon	145
b) Les rapports de la trame conjonctive du muscle avec le tendon.	146
B) Critique des diverses théories à la lumière de l'histogénèse.	147
a) La théorie de la « contiguité »	148
b) La théorie de la « continuité »	148
III. — <i>La dégénérescence sarcolytique dans les muscles embryonnaires.</i>	151
1. — Introduction	151
2. — Les « aspects de dégénérescence ».	152
A) Les principales altérations observées	152
B) Interprétation des « aspects de dégénérescence ».	154
a) La rétraction myofibrillaire.	154
b) Les conséquences de la rétraction myofibrillaire	155
1) L'épaississement de la couche myofibrillaire	155
2) Les déformations nucléaires, l'augmentation apparente du nombre des noyaux et l'élargissement de la colonne de sarcoplasme axial	155
3) Les altérations du sarcoplasme et de ses enclaves.	157
4) Les hernies nucléaires	158
5) Autres conséquences de la rétraction myofibrillaire.	159
3. — La signification des altérations myofibrillaires observées après fixation	160
1) La rétraction myofibrillaire des fibres embryonnaires et les ondes de contraction.	160
2) La rétraction myofibrillaire des fibres embryonnaires et la « contraction extrême ».	161
3) Les artéfacts de fixation et la véritable dégénérescence sarcolytique	162

	Pages
4. — Les « aspects de dégénérescence » sans rétraction myofibrillaire	164
CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE	164
/ DEUXIÈME PARTIE	
RECHERCHES SUR LA FORMATION DES PLAQUES MOTRICES	
1. — Introduction	169
2. — Les « fibres exploratrices » et les premières voies motrices intramusculaires	171
3. — La formation des plaques motrices.	175
A) Le mécanisme de la jonction myo-neurale	176
B) Les réactions locales de la fibre musculaire.	182
C) La croissance de l'expansion neuro-schwannienne	185
D) L'éminence primitive	186
E) La plaque motrice	190
F) Parallèle entre la formation des terminaisons motrices et celle des fuseaux neuro-musculaires.	194
4. — La signification morphologique de la sole des plaques motrices.	199
A) Les principales étapes des recherches sur la constitution de la sole	199
a) La découverte des terminaisons motrices	199
b) Les recherches sur la structure de la sole des plaques motrices	201
B) L'origine de la sole	205
a) Exposé sommaire des diverses thèses en présence	205
1) Thèse de l'origine conjonctive	205
2) Thèse de l'origine musculaire	205
3) Thèse de l'origine nerveuse	206
b) L'origine de la sole d'après les observations embryologiques personnelles rapportées précédemment	208
C) Interprétation morphologique de la sole.	210
a) Les noyaux de la sole	210
b) Les rapports du neurite et de la fibre musculaire au niveau de la sole	214
5. — Les particularités morphologiques et biochimiques de la zone de jonction myo-neurale	218
A) Les particularités morphologiques de la zone de jonction	219
B) Les particularités biochimiques de la zone de jonction	222
C) La signification fonctionnelle de la zone de jonction.	226
CONCLUSIONS DE LA DEUXIÈME PARTIE	229
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	232

AVANT-PROPOS

Ce travail se rattache à un ensemble de recherches que je poursuis depuis plusieurs années sur le muscle strié des Mammifères.

Les résultats rapportés ici concernent surtout le muscle embryonnaire. C'est pour donner une base solide à des recherches histophysiologiques, actuellement en cours, sur le muscle strié et plus spécialement sur les zones de jonction myo-neurale, que ce travail embryologique a été entrepris. Il m'a paru, en effet, indispensable, pour comprendre la nature des rapports qui existent chez l'adulte entre le tissu musculaire strié et le système nerveux périphérique, de bien connaître les phases de l'histogénèse musculaire où ces rapports s'établissent.

La première partie de cette étude ne contient que des observations relatives à la formation du tissu musculaire strié ; dans la seconde, j'ai groupé des données de l'histogénèse qui concernent directement les terminaisons nerveuses motrices.

Ce travail a été effectué pour la plus grande part au Laboratoire de Biologie Expérimentale de la Sorbonne et continué au Laboratoire d'Anatomie et d'Histologie comparées de la même Faculté.

Je tiens à exprimer ici à mon maître, M. le Professeur Etienne RABAUD, ma profonde gratitude pour la grande bienveillance qu'il n'a cessé de me témoigner depuis le début de mes recherches ; c'est à ses conseils et aux facilités de travail qu'il m'a procurées que je dois d'avoir pu mener à bien la présente étude et celles que j'ai précédemment entreprises dans son Laboratoire.

Je remercie également M. le Professeur Marcel PRENANT de m'avoir permis de travailler dans son Laboratoire et d'avoir bien voulu encourager mes efforts.

En me faisant si souvent bénéficier de son immense savoir, notamment en ce qui concerne le système nerveux périphérique, M. le Professeur NAGEOTTE m'a apporté au cours de ces recherches une aide inestimable ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance.

Je saisis l'occasion de cette publication pour remercier M. le Professeur Jean VERNE de m'avoir, à tant de reprises, aidé de ses conseils et de ses encouragements.

Il me reste enfin, avant d'exposer les résultats de recherches où les méthodes d'imprégnation argentique m'ont été si utiles, à remercier M. le Professeur BOEKE et M. le Docteur AKKERINGA de l'accueil qu'ils m'ont réservé en 1937 dans leur Laboratoire d'Utrecht et des précieuses indications qu'ils m'ont fournies sur la méthode de Bielschowsky.

MATÉRIEL ET TECHNIQUE

La plupart des observations rapportées dans ce travail ont été faites sur la Souris et sur le Cobaye, aux différents stades de leur développement embryonnaire.

Les muscles examinés ont été prélevés en diverses régions de la musculature striée, aussi bien à la tête et au tronc qu'aux membres.

L'étude de quelques embryons humains, mesurant respectivement du vertex au coccyx 50 mm., 70 mm., 85 mm. et 135 mm., a permis de retrouver chez l'Homme, pour ce qui est, du moins, de l'histogénèse musculaire, la plupart des faits établis sur le muscle strié de la Souris et du Cobaye.

Pour étudier l'histogénèse musculaire, j'ai eu recours à des procédés de fixation et de coloration très variés. Les combinaisons que j'ai le plus fréquemment utilisées sont les suivantes : fixation au Zenker ou par un mélange Zenker-formol-acide osmique (Maximov) et coloration par l'hématoxyline au fer, seule ou associée à d'autres colorants (notons toutefois que sur le muscle embryonnaire, particulièrement pauvre en collagène, les trichromiques de Prenant et de Masson ne donnent de résultats intéressants qu'au niveau des zones d'insertion) ; fixation au sublimé acétique et coloration par la méthode de Mann (bleu de méthyle-éosine, procédé lent), méthode qui convient particulièrement bien à l'étude des noyaux de fibres musculaires embryonnaires ; enfin, fixation par le formol neutre à 10 o/o, salé à 9 o/oo, et coloration par l'hématoxyline au fer, après mordantage par l'acétate mercurique comme dans le procédé de Fulton et Gough, cette dernière combinaison mettant en évidence certaines enclaves sarcoplasmiques d'une manière très satisfaisante.

Un autre procédé, très simple, m'a également beaucoup servi,

qui permet, sur des coupes longitudinales de faisceaux de fibres embryonnaires, de distinguer aisément chaque fibre de ses voisines (ce qu'on ne saurait faire toujours avec certitude par les méthodes précédentes) ; il consiste à colorer les noyaux par l'hématéine, puis les lipides par le soudan III, sur coupes à congélation, après fixation au formol salé. Pour rendre plus maniables les coupes à congélation, si fragiles dans le cas du muscle, j'ai toujours pratiqué une inclusion préalable des pièces dans la gélatine, avec collage des coupes selon la méthode de Heringa et ten Berge et montage dans le sirop de lévulose. On obtient ainsi des préparations très claires qui font ressortir chaque myotube avec toute la netteté désirable : noyaux et enclaves soudanophiles alternent tout le long du myotube et donnent de la colonne continue de sarcoplasme axial une image positive qui rend plus aisée la lecture des préparations et permet de dénombrer facilement les fibres embryonnaires, même lorsqu'elles adhèrent intimement les unes aux autres.

Comme les coupes minces sériées, transversales ou longitudinales, ne permettent que très difficilement de suivre les fibres musculaires embryonnaires dans toute leur longueur et de préciser leurs rapports avec l'ensemble de l'ébauche musculaire à laquelle elles appartiennent, il m'a paru indispensable de contrôler et de compléter la lecture de ces coupes par l'examen de muscles embryonnaires entiers — choisis parmi les plus minces et qui peuvent être, de ce fait, montés directement entre lame et lamelle — ainsi que par la dissociation de ces muscles au moyen d'aiguilles.

Dans ces préparations de muscles entiers ou dissociés, les fibres embryonnaires peuvent être examinées dans toute leur étendue à condition de ne colorer que très faiblement les myofibrilles ; c'est ici aussi la double coloration hématéine-soudan III qui, après fixation au formol, m'a fourni les préparations les plus lisibles.

Pour suivre le développement des plaques motrices, j'ai usé de plusieurs méthodes classiques, notamment de la méthode de Bielschowsky sur blocs et des méthodes de Cajal à l'alcool ammoniacal ou à l'hydrate de chloral ; mais, le procédé de coloration neurofibrillaire dont je me suis le plus fréquemment servi est celui de Bielschowsky sur coupes à congélation, modifié par Gros, suivi d'une coloration nucléaire par l'hémalun ou le carmalum.

Aux stades où les fibres musculaires présentent encore le type embryonnaire à noyaux axiaux, les préparations qui m'ont paru de

beaucoup les plus complètes et les plus suggestives ont été obtenues en traitant successivement les coupes de muscles par le procédé de Bielschowsky-Gros, par l'hématéine et par le soudan III : les neurofibrilles des terminaisons motrices apparaissent en noir, les disques myofibrillaires en gris après le virage au chlorure d'or, les noyaux sont colorés en bleu par l'hématéine et les nombreuses enclaves lipidiques qui caractérisent le sarcoplasme axial des fibres musculaires embryonnaires prennent la teinte rouge orangé du soudan. La fixation pratiquée dans ce cas consiste à plonger la pièce dans la formaline neutre à 20 o/o soit directement, soit après un bain d'une heure dans le mélange de Lawrentjew (acide arsénieux-alcool g5°-formaline neutre).

Chaque fois qu'il a paru nécessaire pour étudier les rapports des fibres nerveuses et des fibres musculaires de recourir à une fixation de caractère plus cytologique, je me suis servi d'un mélange chromo-acéto-osmique et principalement du Laguesse J, avec coloration par l'hématoxyline au fer.

Dans l'étude du développement des terminaisons motrices comme dans celle de l'histogénèse musculaire, l'examen de muscles embryonnaires entiers est le complément nécessaire des examens sur coupes ; lui seul, en effet, donne de l'innervation d'un muscle embryonnaire une vue d'ensemble, qui permet d'étudier la croissance des ramifications nerveuses intramusculaires, et souvent de distinguer les branches motrices des branches sensibles bien avant qu'elles soient pourvues de leurs terminaisons caractéristiques. C'est en modifiant un peu le procédé de Bielschowsky sur coupes à congélation que j'ai pu obtenir des préparations de muscles minces entiers, qui fussent encore après coloration des neurofibrilles parfaitement lisibles.

Au cours de ces recherches, une de mes constantes préoccupations a été de déterminer la part qui revient aux artéfacts de fixation dans chacun des aspects histologiques considérés ; aussi me suis-je astreint à retrouver autant que possible sur des muscles examinés à l'état frais, sans aucune addition de réactif, les dispositions observées sur des préparations de muscles fixés.

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES SUR L'HISTOGÉNÈSE MUSCULAIRE

CHAPITRE PREMIER

LE MÉCANISME DE LA « NÉOFORMATION » AU COURS DU DÉVELOPPEMENT MUSCULAIRE

1. — Introduction.

De toutes les questions d'histogénèse musculaire, celles qui concernent les premiers stades de la formation des fibres musculaires striées restent aujourd'hui encore les plus obscures. Non que ces questions fondamentales aient été jusqu'à maintenant négligées ; il n'en est pas au contraire, parmi toutes celles que pose le développement du muscle strié, qui aient suscité plus de travaux ; mais, les conclusions des différents auteurs qui les ont étudiées forment un ensemble si contradictoire qu'il ne s'en dégage actuellement aucune notion claire.

On sait à peu près comment s'effectue la transformation des fibres musculaires de type embryonnaire, ou myotubes, en fibres musculaires de type adulte, mais l'origine et le mode de formation des myotubes eux-mêmes sont encore des plus discutés.

Il n'est pas prouvé, d'ailleurs, que tous les myotubes d'un muscle embryonnaire se forment de la même manière ; plusieurs auteurs admettent, notamment, que le mode de formation des myotubes de la première ébauche musculaire diffère de celui des myotubes qui apparaissent secondairement au cours du développement musculaire.

C'est le mécanisme de cette formation secondaire des myotubes

ou « néoformation » (Neubildung) que je me suis efforcé d'élucider par une série de recherches dont les principaux résultats sont exposés dans ce chapitre.

2. — Position actuelle du problème.

On considère comme établi, depuis les recherches systématiques de MAC CALLUM (1898) sur le sartorius humain et de MORPURGO (1899) sur les muscles du Rat, que le nombre des fibres musculaires striées s'accroît encore beaucoup dans les phases tardives du développement embryonnaire des Mammifères, et même au delà de la naissance.

Autour des fibres qui forment les premières ébauches des muscles striés et que TELLO (1917) a décrits sous le nom de « myotubes primaires » apparaissent de nouvelles fibres. Ces myotubes néoformés ou « myotubes secondaires » sont disposés parallèlement aux myotubes primaires auxquels ils adhèrent intimement sur toute leur longueur. Il se forme ainsi des faisceaux de myotubes dont l'axe se trouve généralement occupé par un myotube primaire, qu'on reconnaît à son diamètre plus grand et au nombre beaucoup plus élevé de ses myofibrilles. A leur tour, ces myotubes néoformés servent d'axes à de nouvelles générations de fibres embryonnaires qui s'appliquent contre leur surface. Le même phénomène se répète plusieurs fois pendant la période du développement musculaire où les fibres striées présentent le type embryonnaire à noyaux axiaux et à myofibrilles périphériques. Il se répète encore plus tard et, bien que les fibres de l'ébauche musculaire aient alors acquis leur type définitif, c'est toujours, comme dans les premières phases du développement, autour des fibres préexistantes que continuent d'apparaître les fibres néoformées.

MAC CALLUM a fourni de cette multiplication des fibres musculaires striées une preuve numérique, en comptant leur nombre dans le sartorius humain à divers stades du développement embryonnaire. Pour ne retenir que l'un des chiffres les plus suggestifs, rappelons que le nombre des fibres du sartorius humain est environ vingt fois plus grand chez le nouveau-né que chez un embryon de 74 millimètres.

Tous les auteurs admettent l'accroissement considérable du

nombre des fibres de chaque ébauche musculaire jusque dans les phases les plus tardives du développement embryonnaire. Les divergences n'apparaissent qu'au moment de préciser comment s'effectue cette multiplication des fibres de chaque muscle embryonnaire. Les opinions émises à ce sujet sont extrêmement variées. On peut cependant les ramener presque toutes à deux hypothèses principales qui empruntent selon les auteurs des modalités variables, mais répondent quant au fond aux propositions suivantes : pour certains auteurs, la néoformation des fibres dans les muscles embryonnaires se ferait aux dépens des fibres striées préexistantes, donc à partir d'éléments déjà différenciés ; pour d'autres auteurs, les nouvelles fibres tireraient leur origine d'éléments indifférenciés qui n'acquerraient que peu à peu au cours du développement les caractères de fibres musculaires striées.

Ces deux conceptions, à la vérité, n'étaient pas fondées primitivement sur l'étude des muscles des Mammifères ; c'est à l'occasion de recherches histologiques relatives à d'autres groupes de Vertébrés qu'elles ont été exprimées pour la première fois. Mais elles furent par la suite étendues aux Mammifères et défendues pour les différents groupes de Vertébrés avec des arguments identiques.

Avant de chercher à établir la filiation des diverses générations de myotubes que contient un muscle embryonnaire, je rappelle très brièvement sous quels aspects se présente le myotube dans les préparations histologiques dont on se sert habituellement pour le décrire.

C'est naturellement sur coupes qu'on étudie d'ordinaire la structure des muscles embryonnaires, après coloration des noyaux et des myofibrilles. Comme tous les faisceaux de myofibrilles d'une même ébauche musculaire sont disposés parallèlement, il va de soi que les seules coupes intéressantes sont celles qui ont été pratiquées soit parallèlement à cette direction commune des myofibrilles, soit perpendiculairement à cette direction. En pratiquant par exemple de telles coupes dans les muscles d'un embryon de Souris de 15 mm. (Pl. III), on obtient des préparations qui permettent de définir les principaux caractères des fibres musculaires striées de type embryonnaire. Les noyaux et les myofibrilles se teignant intensément par divers colorants, notamment par l'hématoxyline au fer et par la fuschine acide, il est aisé de vérifier sur des coupes sériées que les myofibrilles de l'ébauche sont disposées en de nom-

breux faisceaux affectant chacun la forme d'un tube, de section à peu près régulièrement circulaire, et que l'axe de chacun de ces tubes est toujours occupé par une file de noyaux. C'est à chacun de ces faisceaux myofibrillaires axés par une file de noyaux que TELLO a donné le nom de « myotube ».

La fibre musculaire de type embryonnaire se trouvant ainsi sommairement définie, abordons maintenant le problème de la « néoformation ». Par quel mécanisme le nombre des myotubes d'une ébauche musculaire striée s'accroît-il au cours du développement ?

3. — Les « aspects de clivage » des fibres musculaires embryonnaires.

L'opinion suivant laquelle la « néoformation » se ferait aux dépens de fibres musculaires préexistantes repose avant tout sur l'observation d'un clivage longitudinal (*Muskelfaserspaltung*) au sein de muscles striés embryonnaires.

TELLO (1917), dans son mémoire capital sur le développement des terminaisons nerveuses du muscle strié de l'embryon de Poulet et des Mammifères, signale certaines erreurs de WEISMANN (1861) et de FÉLIX (1889), notamment leur interprétation erronée des fuseaux neuro-musculaires, bourrés de noyaux, comme de fibres musculaires en voie de division. Mais, après avoir débarrassé les conceptions de WEISMANN et de FÉLIX des grossières erreurs qu'elles contenaient, il les remet en honneur et défend comme eux l'opinion que l'accroissement du nombre des fibres résulte du clivage longitudinal des myotubes préexistants.

Beaucoup d'autres auteurs ont soutenu le même point de vue et interprètent la néoformation, au cours du développement musculaire normal, comme un processus de multiplication à partir des premiers myotubes de chaque ébauche musculaire.

Je me suis attaché à retrouver les aspects que ces auteurs considèrent comme caractéristiques d'une division longitudinale des fibres musculaires embryonnaires.

Des images de clivage ont été décrites, tantôt sur coupes longitudinales de muscles embryonnaires, tantôt sur coupes transversales.

Sur coupes longitudinales, c'est-à-dire pratiquées dans les ébauches musculaires parallèlement à la direction des fibres, GODLEWSKI

(1902) a signalé la présence de fibres bifurquées qui seraient selon lui en voie de clivage et dont l'observation suffirait à établir la réalité d'une division longitudinale des fibres musculaires embryonnaires. Il m'a été donné à plusieurs reprises d'observer des images très comparables à celles qui se trouvent décrites et figurées dans le mémoire de GODLEWSKI. Mais, plusieurs remarques s'imposent, qui limitent beaucoup la portée de ces observations.

GODLEWSKI signale la présence de fibres bifurquées dans des muscles où les noyaux des fibres musculaires ont déjà effectué leur migration à la périphérie des faisceaux myofibrillaires ; c'est aussi dans cette phase assez tardive de l'histogénèse que j'ai pu retrouver de tels aspects ; mais, à ma connaissance, aucune bifurcation n'a été observée sur les coupes longitudinales de muscles où toutes les fibres présentaient encore le type myotube. Or, la multiplication des fibres musculaires se montre particulièrement active dans la période qui précède la margination des noyaux et on ne comprend pas, dans l'hypothèse d'une multiplication des fibres par division longitudinale, que les images de clivage ne puissent être observées à cette phase de l'histogénèse, alors qu'on en signale à des époques plus tardives où la néoformation est sensiblement moins active.

Il faut ajouter à cette première remarque que les aspects signalés par GODLEWSKI sont extrêmement rares dans des préparations de muscles embryonnaires, même aux stades où il les a décrits, et que, dans les conditions d'observation qu'offre une coupe longitudinale, l'aspect bifurqué de quelques fibres ne saurait constituer un argument décisif en faveur du clivage. Il est, en effet, bien difficile dans un faisceau de fibres embryonnaires, examiné sur coupes longitudinales, de préciser les limites exactes de chaque fibre et l'observateur se trouve inévitablement exposé, dans la lecture des préparations, à toute une série d'illusions d'optique qui résultent du chevauchement ou de la superposition des fibres d'un même faisceau. Cette difficulté qu'on rencontre dans l'interprétation des coupes longitudinales dépend d'ailleurs dans une large mesure du degré de développement des fibres examinées ; tant que les fibres embryonnaires gardent le type myotube, chacune d'elles se distingue assez aisément des fibres voisines par sa colonne d'endoplasme axial et la série régulière de ses noyaux ; il n'en est pas de même lorsque les noyaux musculaires ont effectué leur migration et que les myofibrilles occupent l'axe de chaque fibre.

Que des images de clivage aient été justement décrites après la migration des noyaux musculaires et, par conséquent, dans cette période de l'histogénèse où les coupes longitudinales sont le moins démonstratives, voilà qui rend ces images éminemment suspectes. J'ajoute que, sur de très nombreuses préparations de fibres embryonnaires isolées par dissociation, il ne m'a jamais été permis de les retrouver.

C'est de l'examen des coupes transversales, c'est-à-dire pratiquées dans le muscle perpendiculairement à la direction des fibres musculaires, qu'a été tiré le principal argument en faveur du clivage longitudinal. Ainsi que l'a montré TELLO chez le Poulet et chez les Mammifères, sur des coupes exactement transversales d'une ébauche musculaire, les myotubes apparaissent souvent groupés en des faisceaux dont l'axe est occupé par un myotube plus volumineux, autour duquel tous les autres myotubes du faisceau, plus grêles, forment une sorte de couronne.

Cette description a été confirmée depuis par plusieurs auteurs et notamment par PETERSEN (1924) ; c'est un aspect très analogue que KATZNELSON (1936) a également signalé au cours du développement musculaire des Urodèles. Pour ma part, j'ai retrouvé cette disposition des myotubes sur coupes transversales dans beaucoup d'ébauches musculaires examinées à des phases de néoformation très active. Ce groupement des fibres néoformées autour de fibres plus âgées ne pouvant par lui-même constituer une preuve de la multiplication des myotubes par clivage longitudinal, TELLO s'est attaché à rechercher au niveau de ces groupements des aspects de fibres en voie de division. Mais, la figure qu'il donne de la formation d'un myotube aux dépens d'un autre myotube ne peut être considérée comme très convaincante ; pour ce qui est des amas nucléaires, disposés dans l'axe de certaines fibres et interprétés comme le prélude de clivages, je n'y puis voir, exception faite naturellement des fibres de fuseaux neuro-musculaires, que le résultat d'une rétraction myofibrillaire plus ou moins étendue, telle qu'on en observe très souvent dans des préparations de muscles embryonnaires. Je reviendrai sur ce dernier point dans le chapitre consacré à la sarcoolyse des Mammifères.

Que garder, en définitive, des arguments émis jusqu'à présent par les auteurs qui considèrent le clivage longitudinal comme le mécanisme fondamental de la « néoformation » des fibres musculaires ?

Sur coupes longitudinales, les images qui plaident en faveur du clivage sont extrêmement rares et on ne les a signalées que dans une phase de l'histogénèse où la délimitation de chaque fibre est particulièrement difficile.

Des coupes transversales, on peut retenir que les myotubes sont disposés en faisceaux qui ressemblent beaucoup à des groupes « isogéniques », mais aucune observation vraiment probante n'a jusqu'à présent permis d'établir de filiation entre les myotubes qui les constituent.

L'examen des coupes n'apporte donc qu'un appui tout à fait insuffisant à l'hypothèse du clivage longitudinal.

Quant au raisonnement par analogie qui semble avoir incité quelques auteurs à admettre la réalité du clivage des fibres d'après ce qu'ils savaient de la néoformation des myofibrilles au sein d'une fibre embryonnaire, il est évidemment dépourvu de tout fondement, aucun argument d'analogie ne pouvant être invoqué pour deux phénomènes d'ordre absolument différent.

En résumé, on peut dire de la théorie de la « néoformation » des fibres par clivage longitudinal qu'elle ne repose pour l'instant sur aucune observation qui puisse entraîner la conviction. Dans tous les cas où des images de clivage ont été décrites au cours de l'histogénèse musculaire normale, l'auteur ne se trouvait pas à l'abri des graves erreurs d'interprétation que peut entraîner l'étude exclusive de coupes, qu'elles soient longitudinales ou transversales.

4. — La « néoformation » par différenciation d'éléments interstitiels.

Les images de clivage décrites jusqu'à maintenant ne fournissant sur le mode de multiplication des myotubes que des indications de valeur très contestable, j'ai repris l'étude de la « néoformation », en recourant à diverses méthodes énumérées ci-dessous.

A. — *Techniques employées pour étudier la « néoformation ».* — C'est en général sur coupes minces, sériées, qu'ont été pratiqués les examens de muscle embryonnaire, avec fixation et coloration selon les procédés que j'ai indiqués précédemment en énonçant les techniques générales utilisées dans ce travail. Mais, ainsi qu'on vient de

le voir à propos des images de clivage, l'interprétation des coupes de muscle embryonnaire (Pl. III; Pl. IV, fig. I, II, V, VI; fig. 1) se révèle à l'usage pleine de risques; aussi m'a-t-il paru nécessaire de toujours contrôler les résultats des examens sur coupes par d'autres procédés d'observation et d'analyse.

Ces procédés sont, d'une part, l'observation directe de muscles entiers, très minces, tels que le diaphragme et les muscles peauciers, et, d'autre part, la dissociation de muscles embryonnaires au moyen d'aiguilles.

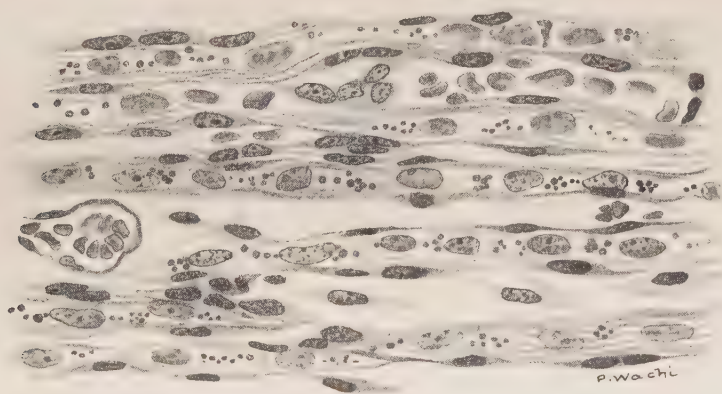


Fig. 1. — Coupe longitudinale de muscle strié embryonnaire. Muscle masséter d'un embryon de Cobaye de 32 mm. — Chacune des fibres musculaires intéressées par la section se reconnaît à la file de ses noyaux, d'assez grande taille et peu chromophiles, disposés dans l'axe du tube myofibrillaire et séparés les uns des autres par un semis de globules soudanophiles; on aperçoit autour des myotubes de nombreux éléments, généralement uninucléés, qui adhèrent étroitement à leur surface; entre les myotubes, quelques cellules du mésenchyme interstitiel et des sections de vaisseaux contenant des globules sanguins. — Fix. formol; inclusion à la gélatine; hématoxyline, soudan III; montage au sirop de lévulose. Gross. $\times 500$.

Dans le premier procédé, le muscle prélevé sur l'embryon après fixation totale de ce dernier par la formoline à 10 o/o, est coloré, puis porté entier sur la platine du microscope, après montage au sirop de lévulose. En pratiquant sur ce muscle des colorations par le soudan III et par l'hématoxyline, on obtient des préparations très claires, où chaque myotube peut être aisément suivi grâce à la file régulière de ses noyaux axiaux et au semis de globules lipidiques, très vivement colorés par le soudan, qui occupent les intervalles

compris entre les noyaux axiaux. En dehors de leur signification histo-chimique que nous ne discuterons pas ici, ces globules soudanophiles présentent cette particularité d'être distribués très régulièrement sur toute la longueur du myotube et de se confiner dans le cytoplasme axial. Ils marquent par leur présence la continuité de la colonne cytoplasmique dans les intervalles quelquefois très longs qui séparent les noyaux axiaux. Noyaux et globules soudanophiles permettent ainsi de suivre un même myotube dans toute l'étendue d'une ébauche musculaire, sans qu'il soit nécessaire d'apercevoir avec netteté les limites de sa gaine myofibrillaire, ce qui est souvent très difficile, notamment à l'intérieur d'un faisceau, où les gaines myofibrillaires des myotubes sont étroitement appliquées les unes contre les autres. Il faut aussi noter que le nombre et la taille de ces globules soudanophiles, qui varient avec l'espèce considérée, varient aussi avec l'âge du myotube (fig. 2) ; les différences parfois très marquées qui existent à cet égard entre divers myotubes d'une même préparation peuvent dans des cas difficiles servir à les délimiter.

Un muscle qui par son extrême minceur se prête particulièrement bien à ce genre d'observation, c'est la portion dorsale du *Cutaneus maximus* de la Souris ; mais, le prélèvement de ce muscle exige beaucoup de précautions et de patience : il faut, en effet, par un clivage prudent, séparer le peaucier du tégument dorsal auquel il adhère intimement. On colore d'abord en totalité une portion de tégument dorsal qu'on transporte de bain en bain comme une coupe à congélation ; le peaucier est ensuite détaché du tégument et monté dans le sirop de lévulose.

C'est également sur des muscles fixés à la formaline, puis colorés par l'hématéine et le soudan III qu'ont été pratiquées les dissociations. Ici aussi, les globules lipidiques qui occupent l'axe des myotubes (Pl. IV, fig. III et fig. 5) facilitent beaucoup la lecture des préparations et permettent de décomposer aisément en ses divers éléments chaque faisceau de myotubes, ou portion de faisceau, isolé par la dissociation.

B. — *Résultats obtenus.* — L'emploi combiné des méthodes précédentes m'a permis d'établir un certain nombre de faits qui concernent la néoformation des myotubes et que je vais maintenant exposer en les réduisant à l'essentiel.

a) *Les divers types de fibres d'un muscle embryonnaire.* — Parmi les nombreux myotubes néoformés que compte un muscle à une phase avancée de son développement embryonnaire, beaucoup ont une longueur inférieure à celle de ce muscle et ne peuvent de ce fait atteindre ses niveaux d'insertion par leurs deux extrémités; dans ce cas, le myotube se termine librement à l'une de ses extrémités, ou aux deux. Il ne m'a été possible de discerner les limites exactes de ces fibres « libres » qu'en utilisant une particularité morphologique de leurs extrémités. L'étude de nombreuses prépa-

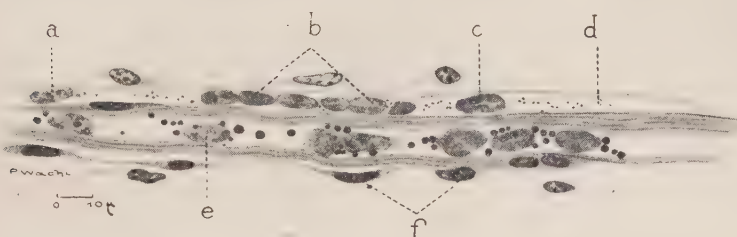


Fig. 2. — Extrémité d'un myotube non inséré poursuivant sa croissance à la surface d'un myotube plus ancien, déjà inséré. Coupe du muscle mas-séter; embryon de Cobaye de 32 mm. — *a, b, c*, Noyaux du myotube non inséré: *a*, un des noyaux axiaux; *b*, noyaux dont l'ensemble forme avec le noyau plus distal et plus volumineux *c* le groupe nucléaire subterminal. — *d*, Segment anucléé, plus long en réalité qu'il ne le paraît dans cette coupe où son extrémité est tronquée. — *e*, Un des noyaux axiaux du myotube inséré. — *f*, Eléments indifférenciés adhérant à la surface de ce myotube.

On remarquera la différence de taille des globules soudanophiles que contiennent respectivement les deux myotubes. — Fix. formol; inclusion à la gélatine; hématoïne, soudan III; montage au sirop de lévulose.

rations de muscle embryonnaire m'a, en effet, montré que les extrémités de tels myotubes (fig. 2 et fig. 5, n° 5) présentent une structure comparable à celles des myotubes insérés (fig. 8 et fig. 12) et qu'on y trouve notamment le groupe de noyaux qui caractérise les extrémités de toutes les fibres embryonnaires insérées.

Il y a déjà bien longtemps que l'on a décrit chez les embryons de Mammifères des amas de noyaux et de sarcoplasme à la limite du muscle et du tendon. Dès 1874, RIEDEL ⁽¹⁾ rapportait l'opinion de son maître MERKEL, d'après laquelle ces amas marquent la zone

⁽¹⁾ *Untersuchungen aus d anat. Instit. zu Rostock*, p. 74, 1874 (cité par MORPURGO, *Anat. Anz.*, t. 16, 1899).

d'allongement maximum des fibres. Depuis, bien des auteurs ont retrouvé cette disposition et confirmé l'interprétation de MERKEL ; mais, dans toutes les descriptions qui ont été faites de ces amas



Fig. 3. — Élément plurinucléé en voie de différenciation musculaire. Dissociation du muscle oblique interne de l'abdomen d'un embryon de Souris de 18 mm. — La jeune fibre « néoformée » adhère intimement à une fibre plus âgée ; elle contient quatre noyaux résultant d'une multiplication amitotique et quelques globules lipidiques disposés de part et d'autre de l'amas nucléaire. — Fix. formol ; hématine, soudan III ; montage au sirop de lévulose.

terminaux — ou plus exactement subterminaux, la fibre se prolongeant généralement au delà de l'amas par un segment, de longueur variable, complètement dépourvu de noyaux — il ne s'agit jamais

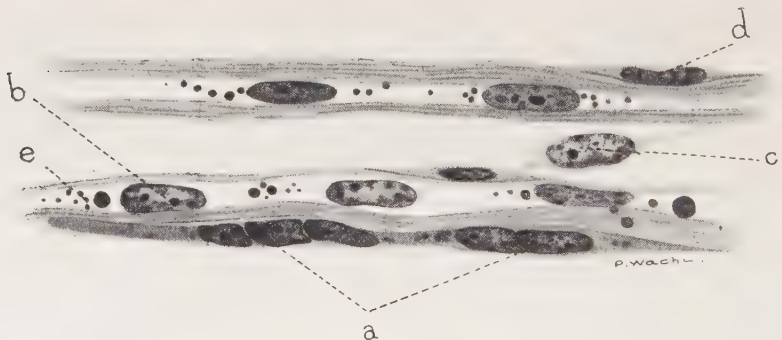


Fig. 4. — Élément plurinucléé en voie de différenciation musculaire. Dissociation du muscle grand dorsal d'un embryon de Souris de 15 mm. — *a*, Noyaux de l'élément en voie de différenciation ; *b*, un des noyaux axiaux du myotube le long duquel se développe la jeune fibre ; *c*, noyau appartenant au mésenchyme interstitiel ; *d*, noyau d'un élément indifférencié uninucléé, appliqué sur un myotube ; *e*, amas de globules soudanophiles. — Fix. formol ; hématine, soudan III. Gross. $\times 800$.

que de la zone de jonction du muscle et du tendon, c'est-à-dire des extrémités de fibres musculaires insérées. Grâce aux dissociations et à l'examen de muscles minces, il m'a été possible de retrouver une disposition analogue au niveau des extrémités des myotubes

non insérés. Ces groupes nucléaires subterminaux qu'on aperçoit aisément dans une préparation de muscle embryonnaire signalent à l'attention les fibres qui se terminent librement à l'intérieur du muscle et permettent, par surcroît, de les délimiter avec précision.

Parmi ces fibres, il en est d'extrêmement courtes et grêles, dans lesquelles je n'ai pas toujours pu apercevoir de myofibrilles, mais dont tous les autres caractères morphologiques, à savoir la forme

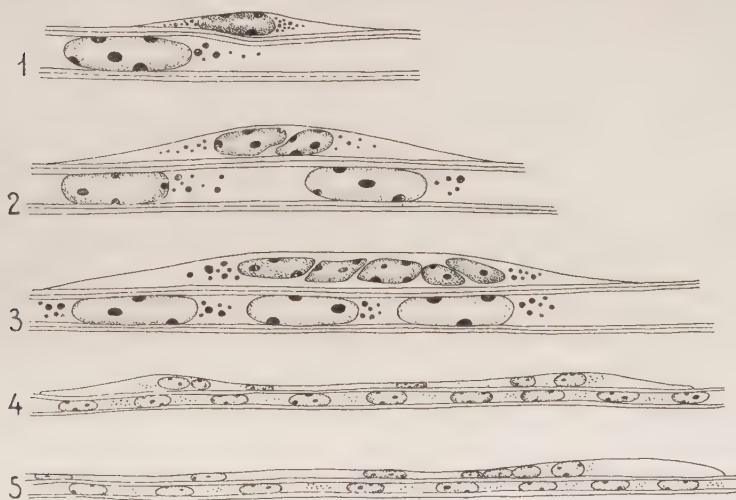


Fig. 5. — Dessins semi-schématiques montrant différents stades de la « néoformation » des fibres musculaires à partir d'éléments cellulaires interstitiels. Les éléments en voie de différenciation sont figurés à la surface de myotubes plus âgés auxquels ils adhèrent étroitement. Dissociation du muscle masséter d'un embryon de Cobaye de 36 mm.; coloration des noyaux et des lipides. — 1. Stade à un seul noyau ; 2, stade à deux noyaux ; 3, stade à cinq noyaux ; 4, stade où s'ébauchent les deux groupes nucléaires subterminaux ; 5, extrémité d'une fibre musculaire « néoformée » possédant au total une vingtaine de noyaux.

générale, la structure des noyaux, la distribution caractéristique des noyaux et des globules soudanophiles, permettent d'affirmer qu'elles sont de nature musculaire et s'apparentent étroitement aux myotubes jeunes ; on les trouve généralement à la surface de fibres plus âgées auxquelles elles adhèrent intimement sur la plus grande partie de leur longueur.

On trouve dans les dissociations des éléments encore plus petits, fusiformes (fig. 3 ; fig. 4 ; fig. 5, n° 1, n° 2, n° 3 et n° 4), qui ne

contiennent que quelques noyaux ou même qu'un seul noyau et dont la structure ne rappelle en rien celle d'un myotube. Il existe toutefois, entre ces derniers éléments et les plus jeunes formes de myotubes, tous les intermédiaires, ce qui permet de supposer qu'il s'agit ici aussi d'éléments cellulaires en voie de différenciation musculaire. La figure 4 montre un de ces jeunes éléments, pourvu de cinq noyaux, au moment où se constituent les deux groupes nucléaires subterminaux qui annoncent déjà la formation d'un myotube.

De ces observations ressort donc un premier fait, à savoir qu'il existe dans le muscle embryonnaire des fibres très courtes, dont les myofibrilles ne sont pas toujours visibles, mais qu'on peut disposer en une série continue, depuis l'élément fusiforme, pourvu de quelques noyaux ou même d'un seul noyau, jusqu'à l'élément multinucléé qui s'apparente nettement au myotube.

b) *Les phases successives de la « néoformation »*. — Il ne suffit pas qu'on puisse grouper en une série morphologique continue aboutissant au myotube certaines fibres grêles et atypiques que contient le muscle embryonnaire pour que soit prouvée l'existence d'une néoformation de myotubes aux dépens d'éléments indifférenciés.

Après avoir mis en évidence dans un même muscle toutes les formes intermédiaires reliant le myotube typique à des éléments cellulaires indifférenciés, il reste encore à montrer par l'étude de leur succession chronologique au cours de l'histogénèse que ces formes procèdent réellement les unes des autres et correspondent aux différents stades d'une « néoformation ». La seule phase du développement musculaire qui permette cette étude, c'est celle qui précède l'apparition des myotubes de seconde génération. Il ne faut donc pas s'adresser à des ébauches musculaires où les myotubes néoformés réalisent déjà autour des myotubes « primaires » cette disposition en couronne qu'on observe sur coupes transversales, mais à des ébauches un peu plus jeunes où s'élabore cette disposition caractéristique.

Pour suivre avec la précision convenable l'évolution des ébauches musculaires striées aux phases qui précèdent l'apparition des myotubes « secondaires », deux procédés peuvent être mis en œuvre, qu'il convient d'ailleurs d'employer concurremment, parce qu'ils se complètent et se contrôlent l'un l'autre très utilement.

Le premier est le procédé embryologique habituel ; il consiste à suivre le développement d'un même muscle en s'adressant à de nombreux embryons qu'on dispose par ordre de taille croissante.

L'autre procédé repose sur le fait que les muscles d'un même embryon ne se trouvent pas tous simultanément au même stade de leur développement et que le long d'un membre, notamment, les muscles se trouvent à un stade d'autant moins avancé qu'ils siègent plus près de son extrémité ; un même embryon peut en conséquence fournir toute une gamme de stades histogénétiques correspondant à une période assez étendue du développement musculaire.

En combinant ces deux procédés, on peut reconstituer l'histogénèse d'un muscle strié avec toute la sécurité convenable et étudier d'aussi près qu'on le désire telle ou telle phase du processus.

Cette méthode, appliquée à l'étude de la néoformation et plus spécialement à l'étude du mode de formation des myotubes de seconde génération, a montré que l'apparition des nouveaux myotubes est précédée d'une différenciation très active de nouveaux éléments, disposés pour la plupart à la surface des myotubes pré-existants et qui acquièrent les caractères de véritables myotubes par leur allongement considérable, la multiplication rapide de leurs noyaux et l'apparition de myofibrilles à la périphérie de leur cytoplasme.

Ces diverses phases de la néoformation peuvent être très facilement suivies au niveau de la portion dorsale du *Cutaneus maximus* de la Souris, préparée comme je l'ai indiqué plus haut. Au début de ce processus, on observe à la surface des myotubes primaires de petites cellules, pourvues d'un noyau généralement très chromophile, et dont beaucoup se trouvent en mitose. Ces éléments indifférenciés, dont le nombre s'accroît rapidement, tendent à revêtir chaque myotube primaire d'une sorte de gaine ; on les voit par la suite augmenter de taille, devenir nettement fusiformes et s'allonger parallèlement à l'axe des fibres qui les portent. Certains d'entre eux, jusqu'alors uninucléés, acquièrent à ce moment une constitution syncytiale par une multiplication nucléaire active non suivie de plasmodiérèse. Je n'ai jamais observé de mitose au cours de cette multiplication nucléaire ; le mode de groupement des noyaux et quelquefois même les incisures profondes de certains d'entre eux imposent au contraire l'idée de divisions directes. L'allongement considérable de ces éléments, dont les noyaux continuent à se mul-

tiplier, et, d'autre part, l'apparition de myofibrilles à la périphérie de leur cytoplasme achèvent d'en faire des myotubes typiques.

Les aspects fournis par ces éléments en voie de différenciation musculaire sont tout à fait comparables à ceux des fibres grêles qu'on observe dans les dissociations de muscle à des stades plus avancés du développement embryonnaire ou même après la naissance (fig. 6).

L'apparition de nouveaux myotubes se trouve donc expliquée sans qu'il soit nécessaire de recourir à l'hypothèse du clivage longitudinal des fibres déjà différenciées, hypothèse en faveur de

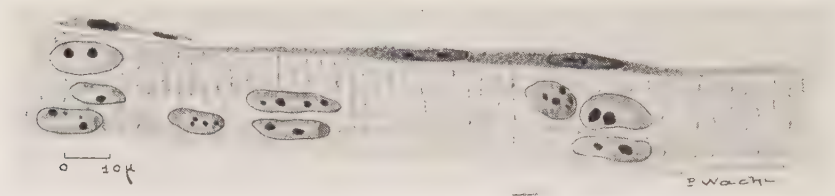


Fig. 6. — Extrémité libre d'une fibre musculaire « néoformée » chez une Souris nouveau-née. Dissociation du muscle oblique interne de l'abdomen. — La jeune fibre, grêle et aplatie, est ici vue de profil à la surface d'une fibre musculaire beaucoup plus âgée qui lui sert de support. Son extrémité est marquée par la présence de deux noyaux, accompagnés de nombreux globules lipidiques colorés par le soudan III. Au delà des limites de ce dessin, la fibre néoformée, qui se continue à droite, présente beaucoup d'autres noyaux, séparés par de très longs intervalles.

laquelle aucun auteur n'a jusqu'à maintenant fourni d'argument vraiment convaincant, en ce qui concerne du moins l'histogénèse normale, et que je n'ai, pour ma part, jamais pu confirmer. L'absence d'observations probantes ne permet pas cependant d'exclure complètement toute possibilité de néoformation par clivage, même au cours de l'histogénèse normale. On peut toutefois dire que ce mode de néoformation, s'il existe, ne doit pas jouer dans l'ensemble de l'histogénèse musculaire un rôle très important et que la néoformation aux dépens d'éléments indifférenciés suffit à expliquer l'accroissement continu du nombre de ces fibres au cours du développement musculaire.

C. — *Discussion des observations de Morpurgo.* — En admettant, comme les résultats précédents nous amènent à le faire, que

des éléments cellulaires se différencient très tardivement au sein de l'ébauche musculaire et donnent naissance à de nouvelles fibres musculaires striées jusque dans des phases avancées du développement, on rejoint dans une certaine mesure l'opinion de MORPURGO (1899) qui affirme, à la suite de recherches sur des rats nouveaux ou très jeunes, que de nouvelles fibres se forment encore dans la phase post-embryonnaire du développement à partir d'éléments indifférenciés. Mais il existe cependant entre l'interprétation de MORPURGO et celle que j'ai exposée précédemment une différence fondamentale : j'ai montré que les myotubes néoformés se développent à partir de cellules indifférenciées, adhérant généralement à la surface de fibres musculaires déjà formées ; mais il s'agit toujours de cellules indifférenciées interstitielles, aussi distinctes des fibres le long desquelles elles se développent qu'une plante grimpante l'est de son support, alors que, pour MORPURGO, ces éléments indifférenciés qui se trouvent à l'origine des nouvelles fibres proviendraient des fibres musculaires déjà différenciées et se développeraient ultérieurement le long des fibres mères. C'est dans le compte rendu d'une de ses démonstrations au Congrès d'Anatomie de Pavie (1900) que le point de vue de MORPURGO est défini avec le plus de netteté. Il précise à cette occasion que les « éléments » indifférenciés se séparent des fibres musculaires déjà formées par une sorte de clivage, qu'on ne doit d'ailleurs pas confondre avec le « clivage longitudinal », décrit par WEISMANN et FÉLIX, et dont MORPURGO nie formellement l'existence.

Lorsqu'on se reporte à son mémoire de 1899, il paraît cependant tout à fait évident que les éléments indifférenciés dont parle MORPURGO sont bien ceux que j'ai décrits plus haut ; il s'agit des mêmes cellules fusiformes, se multipliant par karyokinèse, s'allongeant à la surface des fibres déjà formées et parallèlement à leur axe. On trouve ces « éléments » à toutes les phases de la néoformation, depuis la phase où s'élabore la première génération de myotubes néoformés jusqu'à la période post-embryonnaire du développement musculaire ; mais MORPURGO ne les a étudiés qu'après la naissance, c'est-à-dire à une période de l'histogénèse où les noyaux des fibres musculaires, d'axiaux qu'ils étaient primitivement, sont devenus périphériques ; à ce stade, les noyaux musculaires, entourés d'une petite marge de cytoplasme, bombent à la surface des fibres (Pl. IV, fig. IV), tout comme les éléments indifférenciés,

et peuvent être confondus avec ces derniers ; c'est sans doute ce qui explique l'interprétation de MORPURGO. Lorsqu'on étend ses recherches à la période de l'histogénèse musculaire où les fibres embryonnaires revêtent encore l'aspect de myotubes à noyaux axiaux, on ne peut plus mettre en doute la nature interstitielle des éléments indifférenciés, qui se trouvent alors séparés des noyaux musculaires par toute l'épaisseur de la couche myofibrillaire.

D. — *Discussion des observations de Meves.* — MEVES (1909) qui, lui aussi, rejette l'hypothèse d'une néoformation par division longitudinale des fibres musculaires préexistantes, admet que les nouvelles fibres se forment à partir d'éléments indifférenciés.

Ses conclusions reposent sur l'étude des muscles des pattes de l'embryon de Poulet et aucune observation concernant les Mammifères ne figure dans son travail ; mais, il ne semble pas que l'histogénèse musculaire des Oiseaux soit très différente de celle des Mammifères et les constatations de MEVES, concernant les éléments indifférenciés d'où procèdent les fibres néoformées, se superposent exactement à celles que l'on peut faire chez les embryons de Mammifères.

Il est cependant un point sur lequel les observations que j'ai rapportées se trouvent en opposition absolue avec l'interprétation de MEVES. Pour cet auteur, en effet, chaque fibre néoformée résulte de la fusion de nombreux éléments indifférenciés ; or, l'étude du mode de croissance de ces éléments exclut formellement cette interprétation « polygénétique », du moins chez les embryons de Mammifères et dans le cas d'une fibre musculaire néoformée. J'ai indiqué, en effet, précédemment, que, dans la néoformation, les éléments cellulaires en voie de différenciation musculaire présentent toujours, même à des stades où ils ne semblent pas encore pourvus de myofibrilles, des centres de multiplication nucléaire tout à fait comparables à ceux qu'on observe au niveau des extrémités insérées de fibres musculaires en voie d'allongement ; lorsque l'élément ne compte encore que quelques noyaux, la multiplication nucléaire s'effectue dans sa zone moyenne où sont groupés ces noyaux ; dès que le nombre de ses noyaux atteint la dizaine ou même avant (fig. 4 et fig. 5, n° 4), l'élément présente un centre de multiplication nucléaire au voisinage de chacune de ses extrémités, signalé par la présence d'un groupe subterminal de deux ou trois noyaux.

L'existence de ces centres de multiplication nucléaire, fonctionnant de façon autonome à l'intérieur des éléments dès le début de leur différenciation, permet d'écarter l'hypothèse d'une formation des fibres par fusion d'éléments distincts ; le fait que ces groupes de noyaux qui marquent les zones de multiplication nucléaire ne soient jamais terminaux et se trouvent séparés des extrémités de la fibre par des segments quelquefois très longs et toujours dépourvus de noyaux, montre notamment ce qu'il y a d'insoutenable dans l'hypothèse, reprise assez récemment par V. SCHMIDT (1927), d'un accroissement de la jeune fibre par incorporation successive d'éléments cellulaires interstitiels.

5. — Problèmes généraux d'histogénèse musculaire que soulève l'étude de la « néoformation ».

A. — *Les mitoses du muscle embryonnaire.* — Nous avons vu qu'aux phases du développement musculaire précédant l'apparition des fibres de seconde génération, les myotubes « primaires » sont revêtus de nombreux éléments uninucléés, qui se multiplient à leur surface par karyokinèse ; tant que se poursuit le processus de néoformation, on observe les mêmes éléments et les mêmes mitoses à la surface des fibres musculaires ; leur nombre seul varie selon l'activité de la néoformation. Mais, si les mitoses sont extrêmement fréquentes autour des fibres musculaires en voie de développement, en revanche, aucune des préparations de muscle embryonnaire que j'ai examinées ne m'a montré de mitoses à l'intérieur de ces fibres, même aux plus jeunes stades de leur développement. Or, GODLEWSKI (1900-1902) et, trente ans plus tard, son élève KULCZYCKI (1931) affirment que chez les embryons de Mammifères la division des noyaux des fibres musculaires s'effectue beaucoup plus fréquemment par mitose que par amitose dans les premiers stades du développement musculaire, opinion à laquelle s'oppose d'ailleurs celles de beaucoup d'autres auteurs, parmi lesquels CALDERARA, HEIDENHAIN, TELLO (1917), V. SCHMIDT (1927) et WASSERMANN (1929).

Lorsqu'on examine les dessins que GODLEWSKI fournit à l'appui de son interprétation, on reconnaît nettement dans les noyaux en mitose ceux des éléments indifférenciés qui revêtent les fibres mus-

culaires et aux dépens desquels s'effectue la néoformation (fig. 7 et Pl. IV, fig. VII). Les dessins du mémoire de 1902 sont à cet égard particulièrement convaincants et, comme aux stades figurés la migration des noyaux musculaires à la périphérie des fibres est déjà effectuée, on comprend très bien que l'auteur ait pu prendre pour des noyaux musculaires les noyaux des éléments satellites, également disposés à la périphérie des fibres et dont il ne semble pas avoir soupçonné l'existence.

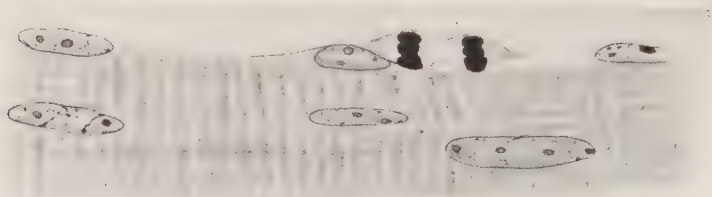


Fig. 7. — Mitose d'une cellule interstitielle indifférenciée, appliquée sur une fibre musculaire dont les noyaux ont déjà effectué leur migration à la surface du faisceau myofibrillaire. Dissociation du muscle grand oblique de l'abdomen d'un embryon de Cobaye de 85 mm. — Au moment où se forme l'étranglement qui marque le début de la télophase, l'élément se soulève en partie au-dessus de la fibre musculaire qui le supporte ; il se distingue alors très nettement des noyaux musculaires, devenus périphériques à ce stade du développement. La cellule interstitielle, allongée parallèlement à l'axe de la fibre présente deux prolongements très grêles ; l'un de ces prolongements passe au-dessus d'un des noyaux musculaires voisins (Voir la microphotographie correspondante, Pl. IV, fig. VII).

B. — *L'individualité du myotube*. — C'est une question encore beaucoup plus controversée que celle de savoir si les fibres musculaires de type embryonnaire possèdent une véritable individualité morphologique.

Bien que la notion de fibres embryonnaires à myofibrilles périphériques et à noyaux axiaux soit depuis longtemps classique et que ces fibres se trouvent déjà très clairement décrites sous le nom de « cylindres embryonnaires » dans une note à l'Académie des Sciences de ROUGET (1862), la question de leur individualité reste actuellement encore un point très discuté de l'histogénèse musculaire.

Les auteurs diffèrent en effet d'opinion selon qu'ils attribuent aux myotubes une origine myoblastique ou mésenchymateuse.

Je rappelle brièvement l'essentiel des deux conceptions en présence.

a) *L'origine myoblastique et l'origine mésenchymateuse des fibres musculaires striées.* — Dans la conception classique, les fibres musculaires striées se forment toutes à partir de cellules qui proviennent des myotomes ; même les muscles des membres dériveraient des cellules des myotomes, une partie des myoblastes quittant la place qu'ils occupaient de chaque côté du névraxe pour constituer les muscles striés des régions distales de l'embryon. Pour ceux qui acceptent cette origine purement myoblastique des fibres musculaires striées, l'ébauche d'un muscle quelconque comprend deux parties principales d'origine différente : l'une tire son origine des seuls myoblastes ; elle répond aux éléments striés, que l'autre partie, de nature mésenchymateuse, tient enserrés dans ses mailles.

Si l'on admet cette interprétation de la myogénèse, les myotubes résultent tous de la différenciation de myoblastes et peuvent être considérés comme tout à fait étrangers au mésenchyme qui les entoure. On accorde du même coup aux myotubes une véritable individualité morphologique.

Dans un travail relativement récent sur l'histogénèse du muscle strié des Mammifères, V. SCHMIDT (1927) s'élève contre cette conception exclusivement myoblastique de la myogénèse et lui oppose la « mesenchymale Myogenese » qu'il a observée au niveau de la langue et des extrémités chez plusieurs Mammifères et notamment chez l'Homme ⁽¹⁾.

Il résulterait des observations de SCHMIDT que l'ensemble formé par un muscle et ses tendons peut dériver tout entier d'une même masse mésenchymateuse ; de plus, selon cet auteur, les éléments striés conserveraient longtemps avec ce mésenchyme, et notamment au stade myotube, des liaisons plasmatiques comparables aux plasmodemes qui unissent entre eux les divers éléments du mésenchyme.

SCHMIDT est ainsi amené à dénier au myotube l'individualité morphologique que lui attribuent les tenants de la conception myoblastique.

(1) La formation de fibres musculaires striées à partir du mésenchyme avait été déjà signalée par MŁODOWSKA (1908) chez les Oiseaux ; elle a été retrouvée chez les Urodèles par KATZNELSON (1934-1936).

On se trouve donc à la suite de ces travaux devant l'alternative suivante : chaque myotube doit-il être considéré comme un élément parfaitement individualisé, ne présentant avec le mésenchyme environnant que des rapports de simple contiguïté ou faut-il, au contraire, interpréter chaque myotube comme une portion de mésenchyme, différenciée dans le sens de la contractilité, mais qui garderait avec le reste du mésenchyme des rapports de continuité plasmatique ?

b) *Discussion des observations de V. SCHMIDT.* — Les principaux arguments morphologiques dont se sert SCHMIDT pour dénier au myotube une véritable individualité sont au nombre de deux : le premier, c'est qu'aucune membrane ne séparerait un myotube du mésenchyme interstitiel ; le second est basé sur des observations, d'après lesquelles, au niveau des zones d'insertion musculaire, les fibrilles de chaque myotube se continueraient à l'intérieur des ébauches tendineuses et se mêleraient aux fibrilles tendineuses.

Pour ce qui est de la membrane du myotube, son absence ne paraît pas du tout établie par les observations de SCHMIDT et les conclusions auxquelles je suis parvenu sur ce point vont nettement à l'encontre de celles qu'il formule dans son travail.

Sans doute, il ne m'a pas été possible de mettre en évidence par la méthode Azan d'Heidenhain, ni par la méthode de Bielschowsky-Maresch, de membrane collagène à la surface des myotubes et j'ai constaté comme SCHMIDT que cette membrane n'apparaît qu'assez tardivement autour des éléments striés, sous la forme d'un réseau collagène, d'abord très délicat, qui se renforce progressivement ; mais, l'absence autour des myotubes d'une membrane collagène comparable à celle qui revêt les fibres musculaires striées du type définitif n'implique nullement que les myotubes soient dépourvus de toute membrane ; on connaît, en effet, bien des cellules, dont l'individualité n'a jamais été mise en doute et qui ne possèdent pas d'autre membrane qu'une membrane propre, plasmique. Il n'est pas toujours aisé d'apercevoir une telle membrane et c'est le cas pour le myotube où, par suite de la disposition périphérique des myofibrilles, on ne peut distinguer que très difficilement les véritables limites cytoplasmiques de celles de la couche myofibrillaire immédiatement sous-jacente. Mais, dans le cas de jeunes fibres en voie de différenciation musculaire, qui ne possèdent pas encore de gaine myofibrillaire, on aperçoit des contours

nets et réguliers impliquant l'existence d'une membrane plasmique, au moins d'ordre physique.

Le second argument de SCHMIDT concerne les rapports des myotubes avec les ébauches tendineuses ; nous verrons dans le chapitre suivant que pour la plupart des myotubes ces rapports ne s'établissent que tardivement, par une jonction secondaire qui ne saurait, à l'époque où elle s'effectue, remettre en question l'individualité du myotube.

Aucun des deux arguments invoqués par SCHMIDT ne permet donc de nier l'individualité morphologique du myotube. Si l'on ajoute à cela que les résultats précédents relatifs à la néoformation ne peuvent se comprendre qu'en admettant l'autonomie complète des fibres musculaires dès les plus jeunes stades de leur développement, on se trouve alors en droit de conclure que le myotube est un élément cellulaire bien individualisé ne présentant avec le mésenchyme environnant que des rapports de contiguïté.

Cette conclusion s'accorde évidemment très bien avec la conception purement myoblastique de la myogénèse dont j'ai rappelé plus haut les grandes lignes et selon laquelle toutes les fibres musculaires striées tireraient leur origine de myoblastes, nettement individualisés au sein du mésenchyme. Mais elle n'exclut pas du tout l'hypothèse d'une origine mésenchymateuse des fibres musculaires striées, notamment dans la « néoformation » ; il se peut, en effet, que les éléments cellulaires, bien individualisés, qui se trouvent à l'origine de nouvelles fibres musculaires, proviennent du réseau mésenchymateux et n'aient acquis leur individualité que secondairement, en se détachant de ce réseau.

CHAPITRE II

LES RAPPORTS DES ÉBAUCHES MUSCULAIRES ET TENDINEUSES AU COURS DE L'HISTOGÉNÈSE

I. — Introduction.

L'étude des zones de jonction du tissu musculaire strié et du tissu tendineux soulève chez l'embryon comme chez l'adulte la question éminemment délicate du mode d'union de ces deux tissus et des rapports de leurs fibrilles.

Chez l'adulte, cette question a été l'objet de controverses si nombreuses et si peu concluantes entre ceux qui affirment la continuité des fibrilles du muscle au tendon et ceux qui la nient, que des auteurs se sont efforcés de tourner les difficultés d'une solution directe de ce problème par l'étude de l'histogénèse du muscle strié.

RENYI (1924) est le premier à utiliser ce biais, mais ses observations ne portent que sur le diaphragme d'un embryon humain de 213 millimètres, c'est-à-dire sur un muscle parvenu à un stade trop avancé du développement musculaire pour que ses conclusions puissent apporter au débat des données nouvelles. A ce stade, en effet, les rapports des fibres musculaires avec le tendon sont très voisins de ce qu'ils sont chez l'adulte et les recherches de RENYI s'apparentent, de ce fait, beaucoup plus à une étude histologique du muscle de l'adulte qu'à des recherches sur l'histogénèse musculaire.

Sur un matériel très étendu, comprenant de nombreux embryons de Mammifères et notamment une série importante d'embryons humains, V. SCHMIDT reprend quelques années plus tard l'étude des rapports du muscle et du tendon à toutes les phases du développement musculaire. Il s'attache à définir les rapports des myofibrilles et des fibrilles tendineuses au cours de l'histogénèse et l'examen de cette question forme une partie importante du mémoire qu'il consacre en 1927 au développement des muscles de la langue et des membres chez les Mammifères. Ses conclusions sur la zone de jonction du muscle et du tendon découlent d'ailleurs directement de sa conception générale de l'histogénèse musculaire, que nous avons analysée et discutée précédemment à propos de la « néoformation » : dans l'ébauche mésenchymateuse, aux dépens de laquelle se forment à la fois le muscle et ses tendons, tous les éléments cellulaires se trouveraient en continuité de substance les uns avec les autres grâce à des plasmodesmes, et il en serait encore de même longtemps après l'apparition des fibrilles musculaires et tendineuses.

Les zones contractiles et les zones tendineuses d'un muscle embryonnaire ne seraient donc pour cet auteur que des portions mal délimitées d'un même réseau qui garderait longtemps la continuité plasmatique du réseau mésenchymateux initial.

Il résulterait des observations de V. SCHMIDT, d'une part que les

fibres musculaires ne posséderaient pas de véritable individualité et, d'autre part, que les faisceaux myofibrillaires pénétreraient directement dans les ébauches tendineuses des insertions, établissant ainsi des liens de continuité entre le muscle et le tendon.

Les faits que j'ai rapportés dans le chapitre précédent concernant l'origine et la croissance des fibres néoformées ne confirment guère l'opinion de V. SCHMIDT sur les rapports des fibres musculaires et du mésenchyme interstitiel, puisqu'ils montrent que les fibres musculaires apparaissent dès les premiers stades de leur formation nettement individualisées au sein de l'ébauche musculaire. Je me propose d'envisager dans ce chapitre l'autre problème abordé par SCHMIDT, concernant les rapports du muscle et du tendon chez les embryons de Mammifères.

2. — La jonction des fibres musculaires embryonnaires et des ébauches tendineuses.

A. — *L'accroissement du nombre des fibres insérées, au cours du développement musculaire.* — Le nombre des fibres d'une ébauche musculaire ne cessant d'augmenter jusqu'à la fin du développement embryonnaire, et même au delà, par suite d'une néoformation continue qui a été décrite dans le chapitre précédent, un muscle embryonnaire contient toujours un certain nombre de fibres grêles et courtes qui sont les dernières fibres formées.

Alors que les plus anciennes fibres parcourent l'ébauche musculaire dans toute sa longueur et entrent en contact à leurs extrémités avec le tissu tendineux embryonnaire (fig. 8), les fibres nouvellement formées, plus courtes, n'ont pour la plupart aucun contact avec les ébauches tendineuses (fig. 9). Dès que les ébauches tendineuses se sont constituées aux extrémités d'un muscle embryonnaire, on peut donc classer les fibres musculaires en deux catégories, comprenant d'une part celles qui se trouvent directement en rapport avec le tissu des ébauches tendineuses — ce sont les fibres insérées — et, d'autre part, celles qui se terminent librement à l'intérieur du muscle et n'entrent par aucun point de leur surface en contact avec le tissu tendineux.

Le nombre des fibres insérées d'une ébauche musculaire augmente beaucoup au cours de son développement. C'est ce qu'il est facile

d'établir sur des coupes pratiquées au voisinage de l'une des insertions du muscle à des stades différents de son développement.

On peut suivre très commodément cette augmentation sur le jumeau interne du Cobaye : les fibres de ce muscle s'insèrent sur deux aponévroses dont l'une, l'aponévrose d'insertion profonde, accolée au jumeau externe, est à peu près plane, ce qui permet d'évaluer facilement sa surface ; au niveau de ce champ d'insertion que constitue l'aponévrose profonde, on calcule aisément la densité moyenne des fibres en se servant de coupes pratiquées dans le muscle parallèlement à la direction des fibres musculaires ; il suffit de multiplier le chiffre de cette densité moyenne des fibres par celui qui mesure la surface de l'aponévrose d'insertion pour connaître à chaque stade de développement considéré et avec une approximation satisfaisante, le nombre des fibres qui s'attachent à cette aponévrose. En dénombrant ainsi les fibres insérées à deux stades suffisamment distants, on peut se convaincre de l'augmentation importante du nombre de ces fibres au cours du développement musculaire.

Quel peut donc être le mécanisme de cette augmentation du nombre des fibres insérées ?

Si la « néoformation » des fibres musculaires s'effectuait par clivage longitudinal des fibres préexistantes, on pourrait penser que l'augmentation du nombre des fibres insérées résulte directement de ce clivage, chaque fibre déjà insérée donnant naissance à une ou plusieurs fibres également insérées. Mais, comme on l'a vu dans le chapitre précédent, la néoformation des fibres musculaires consiste, à tous les temps du développement musculaire, en une différenciation d'éléments cellulaires interstitiels qui s'accroissent en longueur, acquièrent des noyaux de plus en plus nombreux et deviennent des myotubes typiques par l'acquisition d'une couche de myofibrilles périphériques.

En conséquence, si le nombre des fibres insérées d'une ébauche musculaire s'accroît au cours du développement, ce ne peut être que par l'insertion des fibres plus grêles et plus courtes qui se terminaient jusqu'alors librement à l'intérieur du muscle.

C'est ce que montre nettement l'étude de la zone de jonction des ébauches musculaires et tendineuses aux phases du développement où les myotubes « primaires » se trouvent entourés de nombreux myotubes néoformés ; un certain nombre de ces nouveaux myo-

tubes sont déjà insérés, alors que d'autres se trouvent encore plus ou moins éloignés des niveaux d'insertion ; on peut observer à ce moment, aux extrémités du muscle embryonnaire, tous les stades de la jonction des fibres musculaires avec le tissu tendineux.

B. — *Etude comparée des extrémités libres et insérées.* — Il ne me paraît pas utile de revenir ici sur la description générale des extrémités de myotubes insérés, qu'on trouve déjà dans plusieurs mémoires, notamment dans ceux de TELLO (1917) et de V. SCHMIDT (1927) ; il est cependant intéressant d'établir un parallèle entre les extrémités des fibres insérées et celles des fibres qui se terminent encore librement.

a) *Le groupe nucléaire subterminal.* — On a déjà vu dans le chapitre précédent que les myotubes à extrémités libres présentent une disposition de leurs noyaux distaux tout à fait comparable à celle qui est connue depuis fort longtemps chez les myotubes insérés ; dans les deux cas, chacune des extrémités est marquée par la présence d'un groupe nucléaire subterminal traduisant une multiplication active des noyaux. Il faut cependant noter que ces groupes ne présentent pas toujours le même aspect dans les myotubes libres et dans les myotubes insérés. Chez les premiers, les noyaux du groupe subterminal, quoique plus rapprochés les uns des autres que ne le sont les autres noyaux, se trouvent généralement disposés comme ces derniers en une série linéaire (fig. 2 et fig. 5, n° 5). Dans le cas des myotubes insérés, surtout lorsqu'ils présentent un diamètre important et de nombreuses myofibrilles, les noyaux se trouvent au contraire groupés, dans un segment très court et fortement élargi de la fibre, sous la forme d'un véritable amas, parfois assez volumineux (fig. 8).

b) *Le segment terminal anucléé.* — Au delà du groupe nucléaire subterminal, la fibre à extrémités libres, de même que la fibre insérée, se prolonge en un segment dépourvu de noyaux (fig. 8 et fig. 9).

C'est par ce segment terminal que les fibres musculaires entrent en rapport avec les ébauches tendineuses ; aussi est-ce dans l'interprétation de ce segment terminal que TELLO, qui admet la complète individualité du myotube, et V. SCHMIDT, qui croit, au contraire, à une continuité de substance entre les fibres musculaires et le tendon, divergent le plus nettement. Tandis que TELLO conclut à

l'existence d'une membrane limitant le myotube en tous les points de sa surface et le séparant complètement des éléments environnants, V. SCHMIDT, au contraire, admet qu'il n'existe pas, à ce stade,



Fig. 8. — Coupe longitudinale de muscle strié embryonnaire au niveau d'une des zones d'insertion de ses fibres. Muscle masséter d'un embryon de Cobaye de 32 mm. — Des deux fibres dont les extrémités sont figurées ci-dessus, l'une, celle de droite, est complètement insérée et les noyaux de son groupe nucléaire subterminal forment un amas assez volumineux. L'autre fibre, étroitement accolée à la précédente, est sur le point d'atteindre son niveau d'insertion; les noyaux de son groupe nucléaire subterminal, tous contenus dans cette coupe épaisse, sont encore disposés en une série linéaire. — Fix. formol; inclusion à la gélatine; hémateïne, soudan III; montage au sirop de lévulose.

de membrane autour des fibres embryonnaires et que les myofibrilles de chacun des myotubes pénètrent directement dans l'ébauche tendineuse, où elles se dispersent parmi des fibrilles tendineuses.

Comme se trouve suspendue à ce débat non seulement la question de l'individualité des fibres embryonnaires, mais aussi celle des rapports du muscle et du tendon, il m'a paru intéressant d'approfondir l'étude du segment terminal des fibres libres et des fibres insérées.

α) *Le segment terminal des fibres libres.* — Pour étudier la structure et les rapports du segment terminal, parfois très grêle et très allongé, on ne saurait se contenter, du moins dans le cas de fibres non insérées, d'étudier le muscle embryonnaire sur coupes minces. Par l'usage exclusif de coupes minces, même sériées, on s'expose, en effet, à prendre pour la véritable terminaison de la fibre de fausses terminaisons résultant de la section du myotube à

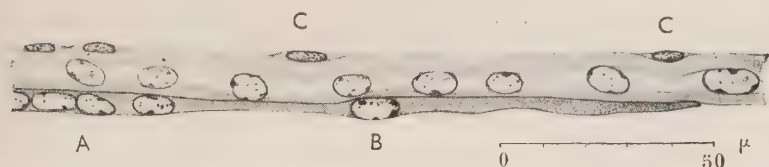


Fig. 9. — Dessin semi-schématique d'une des extrémités, libre, d'un myotube non inséré, adhérant intimement à la surface d'un myotube inséré. Cette extrémité est située à plusieurs centaines de μ de la plus proche insertion du muscle. Dissociation du muscle masséter; embryon de Cobaye de 36 mm. — A, B, Noyaux du myotube non inséré; C, cellules indifférenciées appliquées contre le myotube inséré.

des niveaux très variables. Il est pour cette raison absolument indispensable, dans cette étude comme dans celle de la néoformation, de compléter les examens sur coupes par des dissociations et par l'observation directe de muscles minces.

Examiné par ces diverses méthodes, le segment terminal des extrémités libres apparaît toujours bien limité; mais il se distingue avec une particulière netteté de tous les éléments environnants, lorsqu'on soumet le muscle à une imprégnation argentique comme celles que comportent les méthodes de coloration neurofibrillaire de CAJAL et de BIELSCHOWSKY. Le segment terminal devient alors d'un noir franc (Pl. V, microphot. I). Grâce à cette très forte argen-tophilie, on peut obtenir du segment terminal une silhouette dont les contours précis permettent de délimiter le territoire du myotube.

β) *Le segment terminal des fibres insérées.* — Si l'on cherche maintenant à délimiter le segment terminal des fibres insérées, engagées

plus ou moins profondément dans le tissu tendineux embryonnaire, on se heurte à des difficultés d'observation beaucoup plus grandes que dans le cas des extrémités libres. Malgré tous les dangers qu'elle comporte dans l'étude du muscle, la méthode des coupes sériées est ici la seule à permettre une analyse suffisamment précise des rapports de l'extrémité du myotube avec les éléments tendineux qui l'environnent. Mais il ne suffit pas de mettre en évidence sur ces coupes les myofibrilles et les fibrilles tendineuses par des colorations appropriées pour acquérir de ces rapports une notion vraiment satisfaisante. Les colorations habituelles par l'hématoxyline au fer, du moins lorsqu'elles ne tendent qu'à colorer les fibrilles et les noyaux du muscle embryonnaire, ne fournissent à cet égard que des indications tout à fait insuffisantes.

En revanche, plusieurs méthodes de coloration portant électivement sur le sarcoplasme des fibres musculaires embryonnaires ou plutôt sur certaines de ses enclaves permettent de délimiter avec toute la netteté désirable les extrémités de myotubes, même profondément engagées dans le tissu tendineux.

La première de ces méthodes consiste à utiliser la forte argentophilie du segment terminal, argentophilie que j'ai signalée plus haut pour les extrémités de fibres non insérées et que TELLO avait déjà observée aux extrémités des fibres insérées du muscle embryonnaire.

Une imprégnation argentique colore intensément le segment terminal qui pénètre à l'intérieur de l'ébauche tendineuse; on peut constater, grâce à ce procédé, que ce segment anucléé, parfois très long, qui prolonge la fibre garde partout des contours extrêmement nets. Assez souvent, surtout lorsqu'il s'agit de myotubes parvenus à un stade avancé de leur développement et fortement élargis au niveau de la zone de jonction, le segment anucléé présente à son extrémité des prolongements en dents de scie, parfois très effilés, qui pénètrent à l'intérieur du tissu tendineux. Lorsque le muscle a été soumis à une imprégnation argentique, ces prolongements présentent aussi des limites remarquablement nettes.

Il est à noter, concernant le segment terminal anucléé des fibres insérées, qu'il semble se raccourcir au cours du développement de la fibre et qu'on n'en observe plus chez l'adulte. C'est un point sur lequel je reviendrai plus loin en abordant la question des rapports définitifs du muscle et du tendon.

Une autre méthode pour suivre le segment terminal à l'intérieur de l'ébauche tendineuse consiste à mettre en évidence dans le cytoplasme des fibres musculaires embryonnaires certaines granulations qu'on peut colorer assez facilement par l'hématoxyline ferrique, après fixation au formol salé et mordantage des pièces par l'acétate mercurique comme dans le procédé de GOUGH et FULTON. Ces granulations, dont je ne chercherai pas ici à préciser la signification cytologique et que je désignerai sous le terme générique de « sarcosomes », n'apparaissent avec netteté que dans des conditions de mordantage et de coloration des coupes extrêmement précises (fig. 10 et fig. 11). Après une différenciation très poussée, amenant la décoloration à peu près complète des myofibrilles, on constate que le segment terminal, dépourvu de noyaux, contient beaucoup plus de ces granulations que toutes les autres zones de la fibre; de plus, les sarcosomes qui se trouvent au niveau de ce segment retiennent si fortement le colorant qu'on peut, en surveillant la différenciation au microscope et en la poussant très loin, obtenir une coloration à peu près élective des sarcosomes terminaux (fig. 11 et fig. 12).

En suivant ainsi, à travers le tissu tendineux, le cytoplasme des fibres musculaires embryonnaires par la coloration d'enclaves qui le caractérisent, on peut acquérir de la forme et des rapports du segment terminal une notion assez précise. Les résultats obtenus au moyen de cette méthode se superposent exactement à ceux que fournissent les imprégnations argentiques.

Enfin, une troisième méthode, cette fois histochimique, apporte également des indications intéressantes sur les rapports des fibres insérées et du tissu tendineux jusqu'à des stades très avancés du développement musculaire. Des recherches sur le glycogène du muscle embryonnaire, effectuées en collaboration avec Mlle M. BARGETON et qui ne sont pas encore publiées, nous ont montré que le glycogène se trouve souvent massé dans la portion terminale des fibres. Quelle que soit la signification histochimique de cet aspect, qui rappelle d'ailleurs à certains égards les « images de fuite » qu'on observe si fréquemment dans l'étude histochimique du glycogène, il est intéressant de constater que le glycogène, lorsqu'il siège ainsi à l'extrémité des fibres, donne du segment terminal une silhouette tout à fait comparable à celle que fournissent les méthodes précédemment décrites, et notamment une imprégnation



Fig. 10.

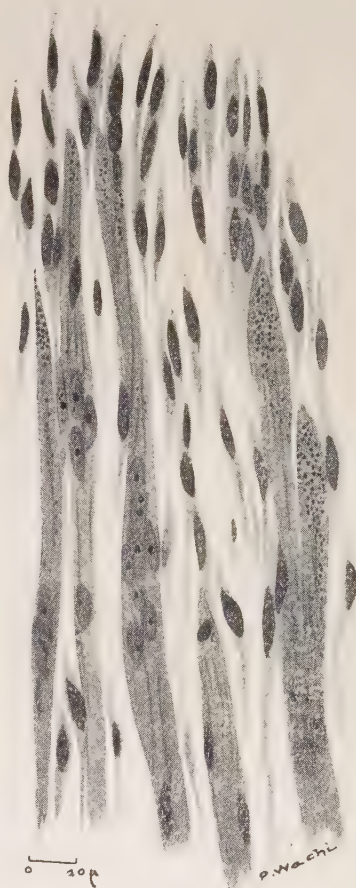


Fig. 11.

Fig. 10, 11 et 12. — Coupes longitudinales du triceps brachial au niveau de son insertion olécrânienne. Embryon humain de 50 mm. — Les fig. 10, 11 et 12, se rapportent à des régions correspondantes de trois coupes qui se suivaient immédiatement dans le même ruban ; ces trois coupes ont été traitées de manière identique à l'exception du temps de différenciation du colorant, plus long pour les coupes des fig. 11 et 12 que pour celle de la fig. 10 ; les amas de granulations que contiennent les segments terminaux des fibres musculaires n'apparaissent avec netteté qu'après la décoloration des myofibrilles. Dans ces coupes minces, les prolongements anucléés que les fibres musculaires poussent à l'intérieur du tissu tendineux apparaissent généralement tronqués et les groupes nucléaires subterminaux sont amputés d'une partie de leurs noyaux ; deux fibres de la fig. 12 fournissent néanmoins de l'extrémité des myotubes une image assez complète. — Fix. formol salé ; mordantage à l'acétate mercurique ; hématoxyline ferrique.

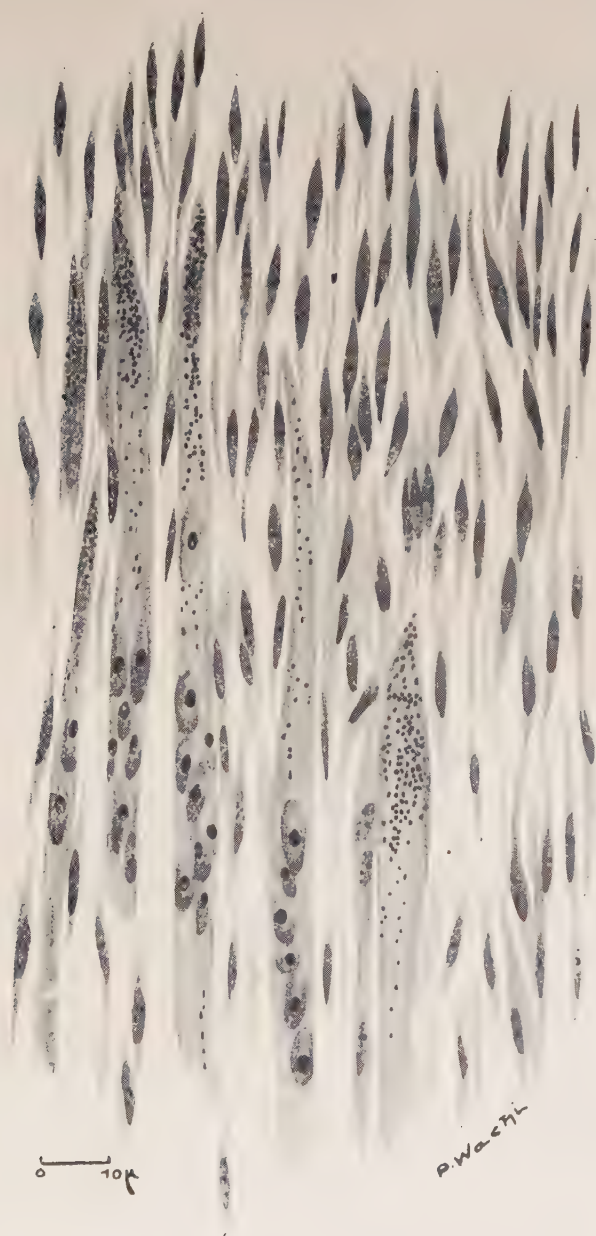


Fig. 12.

argentique. Les microphotographies II, III, IV de la planche V donnent une idée de cette distribution terminale du glycogène dans quelques fibres musculaires ; les trois préparations qu'elles reproduisent ont été obtenues par trois procédés d'étude différents du glycogène (méthode à l'iode, méthode au carmin de Best, méthode de Bauer) avec contre-épreuve à la salive pour chacun de ces procédés. Le muscle auquel se rapportent ces microphotographies est déjà parvenu à un stade très avancé de son développement, puisqu'il s'agit d'un jumeau interne de Souris nouveau-née ; on notera qu'ici aussi une limite bien tranchée sépare le territoire de la fibre de tous les éléments environnants.

C. — *Conclusion sur les rapports des fibres musculaires embryonnaires et du tissu tendineux.* — Des diverses observations que je viens de rapporter concernant les fibres musculaires embryonnaires et leurs rapports avec le tissu tendineux, il résulte que les limites de ces fibres sont parfaitement définies, aussi bien au niveau de leurs extrémités qu'en tous les autres points de leur étendue et aussi bien lorsqu'elles sont insérées que lorsque leurs extrémités se terminent encore librement à l'intérieur du muscle.

Ces conclusions vont à l'encontre de celles de V. SCHMIDT ; elles montrent que les fibres d'un muscle en voie de développement possèdent une complète individualité et qu'en particulier rien n'autorise à penser qu'il puisse y avoir entre ces fibres et les ébauches tendineuses de véritable continuité. Il semble, en effet, que, contrairement à l'opinion exprimée par V. SCHMIDT, le tissu musculaire strié et le tissu tendineux se comportent au cours du développement musculaire comme des tissus absolument distincts.

Le tissu musculaire strié est, dès l'origine, formé d'éléments contractiles nettement individualisés, dont chacun évolue pour son propre compte. De nouvelles fibres apparaissent à toutes les phases du développement embryonnaire, qui s'allongent, se rapprochent progressivement des deux extrémités du muscle et finissent ainsi par atteindre le tissu tendineux ou le tissu périchondral auxquels elles s'attachent. Toutes n'y parviennent pas, d'ailleurs, ainsi que nous le verrons un peu plus loin en étudiant le mécanisme et les conditions de cette insertion.

On est donc amené par l'étude des rapports du muscle et du tendon au cours de l'histogénèse à considérer le muscle embryon-

naire comme formé de deux parties qui sont unies au tendon par des liens de nature très différente : d'une part le réseau de mésenchyme qui se continue dès l'origine avec celui de l'ébauche tendineuse et, d'autre part, les éléments contractiles eux-mêmes, qui entrent en rapport avec le tendon individuellement et successivement.

La conception défendue par V. SCHMIDT d'une continuité initiale dans les rapports du muscle et du tendon vaut à coup sûr pour le réseau interstitiel, mésenchymateux, des deux ébauches musculaire et tendineuse, mais elle ne peut s'appliquer aux éléments différenciés qui occupent les mailles de ce réseau et présentent les caractères d'éléments cellulaires parfaitement individualisés.

D. — Le mécanisme et les conditions de l'insertion secondaire des fibres. — On a vu dans le chapitre précédent que les fibres néoformées croissent parallèlement aux autres fibres de l'ébauche et s'allongent à la surface des fibres plus âgées qui leur servent de support. Dans le cas des fibres à extrémités libres comme dans le cas des fibres insérées, l'allongement s'effectue surtout, et peut-être même exclusivement, au niveau des extrémités, marquées par la présence de groupes nucléaires et qui ne répondent pas seulement à des centres de multiplication nucléaire, mais aussi aux zones d'accroissement des myofibrilles.

En s'allongeant ainsi, les fibres dont les extrémités sont encore libres finissent par atteindre la zone de jonction du muscle et du tendon, où elles rejoignent les extrémités des fibres déjà insérées auprès desquelles elles s'insèrent.

Le fait que les extrémités de fibres libres puissent rejoindre les extrémités de fibres insérées depuis déjà longtemps suggère quelques remarques concernant l'allongement des fibres musculaires embryonnaires. Cette insertion secondaire de fibres néoformées implique que la vitesse moyenne d'allongement des fibres à extrémités libres soit plus élevée, et peut-être même beaucoup plus élevée, que celle des fibres insérées. Cette différence de vitesse ne saurait d'ailleurs étonner, puisque la croissance des fibres à extrémités libres est complètement autonome, alors que celle des fibres insérées se trouve subordonnée à l'allongement global de l'ébauche musculaire qui dépend avant tout de la croissance du squelette. Tant que leurs extrémités sont libres, les fibres peuvent croître à un

rythme différent de celui des fibres insérées, mais, dès qu'elles ont atteint le tissu tendineux ou le périchondre et se sont insérées, leur croissance devient nécessairement synchrone de celle des fibres qui se sont insérées avant elles.

Il y a dans le développement d'une fibre musculaire néoformée deux phases : l'une est la phase de croissance « libre », où la fibre embryonnaire croît selon un rythme qui lui est propre ; ce rythme peut être différent de celui des fibres insérées et ne semble pas du tout dépendre de l'allongement de l'ébauche musculaire ; dans l'autre phase, au contraire, l'allongement de la fibre embryonnaire est rigoureusement synchrone de celui de toutes les autres fibres insérées et se trouve, comme lui, réglé par l'allongement global de l'ébauche.

La phase de croissance « libre » d'une fibre au niveau d'une de ses extrémités dure d'autant plus longtemps que cette extrémité se trouve, au moment où elle commence à croître, à une distance plus grande du niveau d'insertion vers lequel est orientée sa croissance ; cette distance qui sépare une extrémité de fibre de l'insertion correspondante dépend du niveau de l'ébauche musculaire où la fibre s'est différenciée ainsi que de la longueur de l'ébauche musculaire à l'époque où s'est effectuée cette différenciation. Ajoutons qu'exception faite du cas où la fibre se forme à partir d'une cellule située à mi-distance des deux extrémités de l'ébauche musculaire, le chemin à parcourir pour atteindre le niveau d'insertion n'est pas le même pour les deux extrémités de la fibre. Lorsqu'une fibre s'est différenciée à proximité d'une des insertions de l'ébauche, l'une des extrémités de cette fibre ne se trouve qu'à une faible distance de son niveau d'insertion, tandis que l'autre extrémité est séparée du sien par toute la longueur de l'ébauche ; la fibre s'insère alors très rapidement par l'une de ses extrémités, mais continue longtemps de croître librement par son autre bout.

La phase de croissance libre d'une fibre se prolonge d'autant plus que la vitesse d'allongement des fibres insérées est plus grande ; sa durée varie donc selon que l'ébauche musculaire s'allonge plus ou moins rapidement au cours du développement, ce qui revient à dire que la phase de croissance libre des fibres néoformées sera généralement plus longue dans le développement des muscles longs que dans celui des muscles courts.

E. — *Les fibres à extrémités libres du muscle de l'adulte.* —

Je n'ai envisagé jusqu'à maintenant que le cas des fibres qui parviennent aux deux niveaux d'insertion après une période plus ou moins longue de croissance libre. Très nombreuses sont les fibres musculaires qui ne s'insèrent que par une seule de leurs extrémités ou même qui ne s'insèrent pas du tout.

La croissance d'une fibre peut, en effet, s'arrêter bien avant qu'elle ait atteint les niveaux d'insertion.

Ce fait explique qu'on puisse trouver dans les muscles de l'adulte un très grand nombre de fibres non insérées ou insérées seulement par une de leurs extrémités. L'existence de telles fibres est, maintenant, bien établie chez les Mammifères et chez les Batraciens.

La première observation, sur des muscles de l'adulte, de fibres qui se terminent librement à l'intérieur du muscle par une de leurs extrémités a été faite par ROLLET en 1856; il n'avait pu d'ailleurs décider par l'examen de ses préparations s'il existait des fibres se terminant librement à leurs deux extrémités; ce dernier point a été précisé un peu plus tard par WEBER et par HERZIG (1858), qui ont montré que de nombreuses fibres se terminent en pointe et librement à leurs deux extrémités. En 1867, KÖLLIKER, rapportant les résultats de tous les travaux consacrés à cette question et notamment ses propres résultats, conclut que dans les muscles courts toutes les fibres musculaires sont aussi longues que le muscle et se trouvent par conséquent insérées à leurs deux extrémités, mais que dans des muscles plus longs, au contraire, les fibres sont généralement plus courtes que le muscle et se terminent librement par une de leurs extrémités ou par les deux selon la position qu'elles occupent dans le muscle. BARDEEN (1903) aboutit aux mêmes conclusions. Enfin, plus récemment, LINDHARDT (1926), sur la Grenouille, établit que même dans des muscles très courts il se trouve des fibres qui ne vont pas d'un tendon à l'autre.

Ces résultats soulignent le caractère inconstant de l'insertion individuelle des fibres musculaires au niveau du tissu tendineux ou périchondral et prouvent que la croissance des fibres peut atteindre son terme bien avant que les fibres aient atteint leur niveau d'insertion. L'étude de l'histogénèse musculaire rend compte de cette inconstance de la jonction des fibres musculaires et du tendon en montrant que l'insertion d'une fibre dépend de l'époque où cette fibre est apparue dans l'ébauche musculaire, du niveau de l'ébauche

où elle a commencé sa croissance et aussi de la vitesse d'allongement du muscle au cours de son développement.

Selon les cas, les fibres atteignent les extrémités du muscle et s'insèrent avant d'avoir terminé leur croissance ou alors, leur croissance se terminant sans qu'elles aient atteint les niveaux d'insertion, restent, même chez l'adulte, des fibres à extrémités libres.

3. — Les rapports définitifs du muscle et du tendon.

A. — *Position actuelle du problème.* — Les principaux faits de l'histogénèse étant ainsi précisés, examinons maintenant de quelle manière se pose chez l'adulte le problème des rapports du muscle et du tendon. De la solution de ce problème purement morphologique dépend dans une large mesure celle d'un important problème de physiologie musculaire. Le mécanisme de la transmission au tendon des forces de traction musculaires ne peut être, en effet, défini avec la rigueur convenable tant que n'est pas élucidée la question des rapports qui lient le muscle au tendon. De nombreux auteurs se sont attachés pour cette raison à donner de la zone de jonction du muscle et du tendon les plus minutieuses descriptions. L'analyse histologique de cette zone complexe comporte malheureusement de grands risques d'erreurs, tenant surtout à l'extrême ténuité des fibrilles musculaires et tendineuses qu'il est très difficile de suivre isolément. Rien n'est, à cet égard, plus significatif que la comparaison des résultats obtenus par RANVIER et par O. SCHULTZE sur les muscles de la nageoire dorsale de l'Hippocampe, considérés par ces deux auteurs comme un matériel remarquablement démonstratif; ils aboutissent à des conclusions opposées et les figures qu'ils donnent l'un et l'autre des mêmes muscles se démentent formellement.

Les fibrilles musculaires et collagènes, de même que le sarcolemme, sont, en effet, des formations si ténues qu'il suffit d'une légère différence dans la fixation, la coloration ou le montage, voire dans le microscope, pour que leur examen conduise à des interprétations opposées. Devant la faillite des procédés d'observation habituels, il a paru indispensable de mettre en œuvre de nouveaux moyens d'analyse. WEISMANN et RANVIER avaient bien senti déjà que pour venir à bout d'un tel problème les procédés purement optiques

étaient insuffisants, d'où le besoin qu'ils éprouvèrent de compléter leurs observations histologiques en soumettant la zone de jonction du muscle et du tendon à l'action de la potasse ou à celle de la chaleur. Par la suite, des méthodes histochimiques plus précises ont été appliquées à la délimitation précise des territoires musculaires et tendineux ; plusieurs procédés ont été utilisés pour distinguer le collagène de la myosine à l'extrémité des myofibrilles, tels que la réaction phénolique d'EBNER et la digestion par la trypsine. Il faut ajouter à ces procédés chimiques les examens microscopiques en lumière polarisée, récemment utilisés par W. J. SCHMIDT.

L'emploi de ces méthodes convergentes n'a pas été sans apporter quelques précisions nouvelles, mais les résultats qu'elles ont permis d'obtenir diffèrent tant d'un auteur à l'autre que le problème reste encore entier.*

Afin de rendre plus clair l'exposé rapide des principales thèses soutenues, j'envisagerai séparément la question des rapports de la fibre musculaire avec le tendon et celle des liens qui unissent au tendon la trame conjonctive du muscle.

a) *Les rapports des fibres musculaires et du tendon.* — Une première conception des rapports de la fibre musculaire avec le tendon est exposée par WEISMANN (1861). Selon cet auteur, la fibre musculaire est partout entourée de son sarcolemme qui la limite en tous les points de sa surface, coiffe ses extrémités et la sépare ainsi du tendon ; les myofibrilles restent donc confinées à l'intérieur du sarcolemme et n'entrent pas en rapport direct avec le tendon. Pour WEISMANN, un ciment unit au tendon l'extrémité de la fibre musculaire coiffée de son sarcolemme.

RANVIER (1875) soutient le même point de vue que WEISMANN, mais estime nécessaire d'admettre l'existence de deux ciments pour expliquer la jonction de la fibre musculaire avec le tendon, « l'un qui reliait la fibre musculaire au sarcolemme et qui se dissoudrait à une température de 55°, l'autre qui réunirait le sarcolemme à la cupule du tendon et qui conserverait à cette température toute sa solidité ». Les travaux de WEISMANN et de RANVIER fondent la thèse de la « contiguïté » ou de l'« apposition ». C'est à une manière de voir très voisine que se rangent VAN HERWERDEN (1910), PETERFI (1913) et HÄGGQVIST (1920-1931).

O. SCHULTZE (1911) ainsi que RETTERER et LELIÈVRE (1911), dans des publications à peu près simultanées, ont exposé une conception

diamétralement opposée à la précédente : d'après leurs recherches, il y aurait continuité entre les myofibrilles et les fibrilles tendineuses, chaque myofibrille se continuant dans le tendon par une fibrille tendineuse.

Les travaux de SCHULTZE portent principalement sur la musculature de la nageoire dorsale de l'Hippocampe, mais il a également étendu ses conclusions aux muscles de l'Amphioxus, des Amphibiens et de l'Homme. Cette théorie de la « continuité » a été admise par de nombreux auteurs, parmi lesquels je citerai SCHÜLE (1935) et W. J. SCHMIDT (1936) dont les publications assez récentes confirment nettement les résultats de SCHULTZE.

b) *Les rapports de la trame conjonctive du muscle avec le tendon.* — Les auteurs se partagent aussi entre deux tendances principales sur le point de savoir quelle part doit être attribuée à la trame conjonctive du muscle dans son union avec le tendon : non pas qu'aucun d'eux prétende nier l'existence de toute continuité entre le collagène intramusculaire et le collagène tendineux, mais, tandis que certains auteurs considèrent les liens qui unissent ces deux trames comme grêles et dénuées d'importance physiologique, les autres y voient au contraire le mode d'union principal du muscle et du tendon.

Les auteurs qui considèrent cette liaison des deux trames collagènes comme négligeable sont généralement de ceux qui admettent à la suite de SCHULTZE que les myofibrilles se trouvent en relation de continuité avec les fibrilles tendineuses : pour eux, cette continuité des fibrilles musculaires et tendineuses est le seul mode d'union qui doive être pris en considération pour expliquer la traction du muscle sur le tendon. Parmi les mémoires récents où se trouve soutenue cette opinion, il faut citer celui de W. J. SCHMIDT (1936) : dans les muscles de la nageoire dorsale de l'Hippocampe, il ne passerait du muscle au tendon qu'un petit nombre de fibres conjonctives et ces liens qu'elles constituent entre le muscle et le tendon lui paraissent pratiquement négligeables, au regard des nombreuses connexions qui résultent de la continuité des myofibrilles et des fibrilles tendineuses.

Inversement, ceux qui rejettent l'hypothèse d'une continuité fibrillaire entre les fibres musculaires et le tendon attribuent une très grande importance à la continuité du collagène intramusculaire avec le tendon. C'est le cas de VAN HERWERDEN, PETEREL, PETERSEN

et HÄGGQVIST ; PETERSEN et HÄGGQVIST attachent à cette trame collagène une importance d'autant plus grande que, pour eux, la fibre musculaire ne « travaillerait » pas par son raccourcissement, mais par son élargissement, en déformant les mailles de sa gaine collagène, et que la traction exercée par la fibre se transmettrait au tendon par l'intermédiaire de la charpente collagène du muscle.

Entre ces deux attitudes assez exclusives, il faut faire une place spéciale à l'opinion de SOBOTTA (1924), qui admet la coexistence des deux modes d'union : les myofibrilles se continueraient avec les fibrilles tendineuses selon la conception de SCHULTZE, mais la trame collagène du muscle, par ses liens de continuité avec le tendon, participerait aussi de manière effective à la traction du muscle sur le tendon.

Si rapide qu'ait été cette revue des principales théories émises, elle montre déjà l'extrême difficulté des problèmes que soulève chez l'adulte l'étude des rapports du muscle et du tendon.

La discordance des résultats obtenus jusqu'à maintenant par les auteurs qui ont abordé directement l'étude des rapports définitifs du muscle et du tendon n'en confère que plus d'intérêt aux précisions que peut apporter l'étude de l'histogénèse sur l'établissement de ces rapports.

B. — Critique des diverses théories à la lumière de l'histogénèse. — L'étude du muscle embryonnaire ne fournit pas d'indications utiles sur les liens qui unissent au tendon la trame collagène du muscle. C'est qu'en effet, cette trame n'acquiert vraiment d'importance que dans les phases tardives du développement. Mais, la notion capitale qu'apporte l'histogénèse et qui paraît de nature à influencer notablement sur l'interprétation des rapports définitifs du muscle et du tendon, c'est celle de l'indépendance initiale des fibres musculaires, indépendance que les circonstances du développement, différentes pour chaque fibre musculaire, peuvent prolonger jusque chez l'adulte, où se trouvent encore nombre de fibres musculaires à extrémités libres. La plupart des fibres musculaires n'entrant en rapport avec le tendon qu'à une phase avancée de leur développement, alors qu'elles ont acquis leurs caractéristiques principales et contiennent déjà de nombreuses myofibrilles, on peut tenir pour certain que la genèse des myofibrilles est absolument indépendante de celle des fibrilles tendineuses.

Pour être plausible, toute interprétation des rapports du muscle et du tendon chez l'adulte doit pouvoir s'accorder avec ce fait et je me propose d'examiner maintenant dans quelle mesure chacune des théories qui viennent d'être passées en revue satisfait à cette condition.

a) *La théorie de la « contiguïté »*. — Envisageons d'abord la théorie de la contiguïté ou de l'apposition.

Les rapports des fibres musculaires et du tendon qui sont définis dans cette théorie se trouvent réalisés au cours du développement musculaire chaque fois qu'une fibre, jusqu'alors libre, entre en contact avec le tissu tendineux. Mais, ces rapports de contiguïté persistent-ils jusque chez l'adulte ou cèdent-ils la place à des liens plus étroits? Rien dans l'étude du développement musculaire ne laisse penser que ces rapports d'une fibre avec le tendon puissent devenir chez l'adulte très différents de ce qu'ils sont au moment où la fibre s'insère.

La théorie de l'apposition émise par WEISMANN et RANVIER semble donc à la lumière de l'histogénèse parfaitement soutenable. Non seulement elle n'avance rien qui soit incompatible avec ce que nous savons du développement, mais elle trouve même un très sérieux appui dans toutes les preuves que l'étude de l'histogénèse apporte de l'individualité des fibres musculaires.

b) *La théorie de la « continuité »*. — Quant à la théorie de la continuité, elle repose sur une affirmation qui, de prime abord, paraît absolument incompatible avec ce qui a été dit précédemment et de la croissance des fibres musculaires et de leur jonction avec le tissu tendineux : chaque myofibrille se continuerait directement avec une fibrille tendineuse.

Comment concilier cette continuité des myofibrilles et des fibrilles tendineuses avec la notion de l'individualité des fibres musculaires?

Il est évidemment tout à fait improbable que chacune des myofibrilles que contient une fibre avant son insertion, puisse, lorsque la fibre entre en rapport avec le tissu tendineux, se coapter exactement avec une fibrille tendineuse, pour réaliser chez l'adulte la continuité fibrillaire observée par SCHULTZE.

Mais, on peut trouver d'autres moyens d'accorder cette continuité fibrillaire avec les données de l'histogénèse. C'est ce que je vais essayer de montrer en revenant sur les observations de SCHULTZE.

Selon cet auteur, les fibrilles se continueraient directement de la

fibre musculaire dans le tissu tendineux ; formée, dans sa partie musculaire, par l'alternance régulière de bandes et de disques qui caractérise une myofibrille de muscle strié, chaque fibrille présenterait au niveau du tendon la structure homogène d'une fibrille tendineuse. Son changement de structure ne s'effectuerait pas aux confins de la fibre musculaire, mais à l'intérieur même de la fibre musculaire, dans cette portion élargie et particulièrement riche en sarcoplasme qui termine généralement les fibres insérées. Sur la longueur du petit segment qui répond à la portion toute terminale des fibres musculaires, la fibrille présenterait donc les caractères d'une fibrille tendineuse. C'est à cette petite zone du muscle où les fibrilles offrent l'aspect de fibrilles tendineuses, que les partisans de la continuité donnent le nom d'« Uebergangsgebiet » ou « zone de transition ».

Si l'on veut interpréter cette description en tenant compte de l'individualité des fibres musculaires, une première conclusion s'impose : malgré son aspect de fibrille tendineuse, la portion de fibrille qui correspond à la « zone de transition » doit être considérée, du fait de son siège intra-sarcoplasmique, comme la partie terminale d'une myofibrille. Même si, comme l'a montré W. J. SCHMIDT (1936), cette portion de la fibrille possède les propriétés chimiques du collagène, la conclusion précédente ne peut rien perdre de sa rigueur. D'ailleurs, le changement brutal de nature chimique que la myofibrille présenterait, d'après W. J. SCHMIDT, à son passage dans la « zone de transition », ne serait pas beaucoup plus surprenant que la discontinuité périodique par laquelle les disques alternent avec les bandes sur toute la longueur de la myofibrille. Lorsqu'on admet comme je le fais que la portion de fibrille qui répond à l'« Uebergangsgebiet » représente la portion terminale d'une myofibrille, c'est aux confins du sarcoplasme, ou encore au delà, qu'on doit situer le niveau de la jonction des myofibrilles avec les fibrilles du tendon, et non plus à l'intérieur du sarcoplasme. Si l'on accepte cette manière de voir, deux hypothèses peuvent alors être envisagées qui fournissent l'une et l'autre de la continuité fibrillaire une explication plausible.

L'une de ces hypothèses consiste à admettre que le faisceau de fibrilles qui prolongent les myofibrilles au delà des limites du sarcoplasme est d'origine musculaire. Il se peut, en effet, que les myofibrilles du segment terminal anucléé des fibres musculaires

embryonnaires dont il a été question précédemment soient à l'origine du pinceau fibrillaire qui prolonge la fibre musculaire à l'intérieur du tendon. Cette hypothèse a le mérite d'expliquer non seulement l'apparence d'une continuité fibrillaire du muscle au tendon, mais aussi la disparition chez l'adulte de ce segment terminal anucléé, parfois très long, qu'on observe à l'extrémité des fibres musculaires embryonnaires, même insérées, et qui s'engage souvent profondément à l'intérieur du tissu tendineux. Il y aurait dans ce cas une sorte d'involution du segment terminal qui le retrancherait de la partie vivante de la fibre musculaire, tout en laissant subsister les connexions fibrillaires qui l'unissent à la fibre.

Une autre hypothèse qui permettrait également d'expliquer la continuité des fibrilles musculaires et tendineuses, c'est celle que suggère W. J. SCHMIDT (1936) d'une formation secondaire des fibrilles tendineuses dans le prolongement exact des myofibrilles, sous l'influence mécanique de ces myofibrilles. Il est, en effet, très concevable que les tractions répétées des myofibrilles puissent déterminer dans les matériaux précollagènes des ébauches tendineuses une ordonnance particulière des micelles, aboutissant à la formation de fibrilles tendineuses qui prolongent les myofibrilles et réalisent ainsi la continuité optique constatée par SCHULTZE.

Dans les deux hypothèses que je viens de rapporter, la continuité fibrillaire paraît donc se concilier assez bien avec l'individualité des fibres musculaires. Mais, la « continuité » dont il s'agit ici ne s'oppose plus à la « contiguïté » comme dans la conception de SCHULTZE.

En admettant, en effet, dans la première hypothèse, que des fibrilles d'origine musculaire, intégrées secondairement dans la masse du tendon, continuent les myofibrilles au delà des limites du sarcoplasme, on ne tranche pas du tout la question des rapports de ces fibrilles musculaires ultra-terminales avec les fibrilles tendineuses proprement dites.

Quant à la seconde hypothèse, elle conduit à penser qu'il y a continuité, mais continuité « optique » seulement, puisqu'on ne peut supposer que les fibrilles tendineuses se forment sous l'influence mécanique des myofibrilles sans admettre du même coup qu'il existe une certaine différence de nature entre ces deux sortes de fibrilles, d'origine et de signification cytologique différentes. Comme cette discontinuité ne peut évidemment se situer qu'au

lieu même où la myofibrille exerce ses tractions sur les matériaux précollagènes de l'ébauche tendineuse, c'est-à-dire aux confins de la fibre musculaire et de l'ébauche tendineuse, on rejoint donc, tout en admettant une continuité optique des fibrilles, un point de vue très voisin de celui de la « contiguïté » et qui n'apparaît plus du tout incompatible avec les données de l'histogénèse.

CHAPITRE III

LA DÉGÉNÉRESCENCE SARCOLYTIQUE DANS LES MUSCLES EMBRYONNAIRES

1. — Introduction.

Les diverses formes de dégénérescence musculaire peuvent être réparties en deux groupes principaux.

Les unes, d'étiologie très variable, forment le groupe des dégénérescences musculaires pathologiques; on peut en rapprocher les dégénérescences musculaires qui apparaissent dans des conditions expérimentales, notamment après la section du nerf moteur ou d'un tendon.

Le second groupe comprend toutes les dégénérescences musculaires dont l'apparition est liée à l'évolution normale et spécifique des organismes, et qu'on qualifie souvent pour cette raison de « physiologique » par opposition aux précédentes. A cette catégorie appartiennent les histolyses musculaires, déjà tant étudiées, qu'on observe au cours des métamorphoses, aussi bien des métamorphoses d'Arthropodes que des métamorphoses de Batraciens (régression de la queue chez les larves de Batraciens Anoures). Il faut aussi ranger dans ce groupe d'autres destructions musculaires parmi lesquelles je citerai la sarcolyse décrite chez les Annélides Polychètes au moment de la maturité sexuelle (A. DEHORNE (1922), A. PRENANT (1929)) et qui n'est pas nécessairement liée à une métamorphose externe, celle que j'ai signalée (1936, 1937) chez les Oligochètes où la musculature pariétale semble le siège de remaniements très fréquents, l'histolyse des muscles du vol qui suit la chute des ailes, après l'essaimage, chez les sexués des Fourmis et des Termites

(JANET (1907), FEYTAUD (1912), BONNEVILLE (1936)) et enfin les phénomènes de dégénérescence sarcolytique qui ont été observés par de nombreux auteurs au cours du développement musculaire des Vertébrés. Je ne rapporterai ici de mes recherches sur la sarcolyse des embryons de Vertébrés que les résultats relatifs aux muscles des Mammifères.

La notion d'une dégénérescence « physiologique » de fibres musculaires striées au cours du développement des Mammifères repose tout entière sur l'observation qu'ont faite plusieurs auteurs de fibres profondément altérées dans des préparations histologiques de muscles striés embryonnaires. L'existence même de ces images de « dégénérescence » dans des préparations d'embryons fixés selon les procédés habituels ne peut plus être mise en doute aujourd'hui ; les constatations rigoureusement superposables de plusieurs auteurs suffisent à l'établir. Mais, si la convergence de ces témoignages est une garantie de leur objectivité, il reste cependant encore à prouver que les aspects en question répondent bien à une altération spontanée de fibres musculaires, liée au développement du muscle strié, et ne résultent pas seulement des conditions artificielles de l'observation histologique. Il semble que la plupart des auteurs aient jugé superflu d'envisager ce problème préalable, tant leur paraissaient nettes et explicites les images observées.

En réalité, il se pose là un problème très important, qui met en question la valeur de certains critères histologiques, et c'est surtout ce point de méthode que je me propose d'examiner dans le présent chapitre.

2. — Les « aspects de dégénérescence ».

A. — *Les principales altérations observées.* — Les altérations signalées dans les muscles d'embryons de Mammifères et considérées comme des signes de dégénérescence concernent généralement des fibres embryonnaires qui se trouvent encore à l'état de myotubes ; elles aboutiraient toujours à une fragmentation des fibres intéressées avec formation de sarcolytes. Ces sarcolytes, que SCHAFER (1893) a décrits le premier chez les Mammifères, peuvent être nucléés ou anucléés, suivant qu'ils sont formés de fragments de la gaine myofibrillaire du myotube, détachés de la colonne sar-

coplasmique axiale, ou qu'il s'agit de tronçons de fibres musculaires, comprenant du sarcoplasme et des noyaux.

L'un des aspects qui ont été le plus fréquemment décrits comme images de « dégénérescence », précédant la fragmentation sarcolytique, consiste dans un élargissement considérable des fibres, partiel ou généralisé, lié à un épaississement de leur gaine myofibrillaire.

Ce sont ces anomalies, caractérisant un type très fréquent d'« aspect de dégénérescence », que j'envisagerai surtout ici.

Des descriptions tout à fait convergentes en ont été données successivement par BORN (1873), FÉLIX (1889), SCHAFER (1893), THULIN (1914), GLÜCKSMANN (1934), CIARDI-DUPRÉ (1936, 1938), mais l'interprétation de ces aspects diffère beaucoup d'un auteur à l'autre.

Mes propres observations, concernant cette forme de « dégénérescence », ont été effectuées principalement sur les muscles d'un embryon humain de deux mois et demi — l'âge de l'embryon qu'a utilisé THULIN — dont le stade de développement se situe vers le milieu de la période que SCHAFER considère comme la phase de dégénérescence maxima. J'ai retrouvé sur cet embryon humain les aspects mentionnés par les auteurs précédents, aspects que j'ai pu ensuite retrouver et étudier chez de très nombreux embryons de Souris et de Cobaye.

Dans cette forme de « dégénérescence », la fragmentation de la fibre en sarcolytes est précédée, comme je l'ai indiqué plus haut, d'un élargissement important de la fibre. Cette augmentation de calibre, qui répond surtout à un épaississement de la gaine myofibrillaire, mais traduit aussi l'élargissement de la colonne de sarcoplasme axial, peut porter sur toute la longueur du myotube ; très souvent, elle n'affecte qu'une petite portion de son étendue : les myotubes apparaissent, dans ce cas, déformés par des nœuds ou renflements qui peuvent être comparés, quant à l'aspect des myofibrilles, à des ondes de contraction.

Ce sont ces derniers myotubes, déformés partiellement et qui ne sont pas encore dans leur ensemble très altérés, qui offrent à l'analyse les aspects les plus intéressants et permettent le mieux d'expliquer la genèse des altérations.

On peut dresser de la manière suivante la liste des principales altérations que présentent ces myotubes :

1. — *Au niveau des zones élargies des myotubes.* — Épaississement de la couche myofibrillaire avec profondes modifications de l'aspect des myofibrilles ; élargissement plus ou moins important de la colonne de sarcoplasme axial, déformation des noyaux et augmentation de leur nombre ; colorabilité anormale du sarcoplasme, déformation des enclaves cytoplasmiques.

2. — *Au niveau des zones non élargies.* — Etirement des bandes isotropes des myofibrilles pouvant aller jusqu'à la rupture du manchon contractile et, très souvent aussi, désinsertion de l'une des extrémités du myotube.

Il faut ajouter à ces altérations, qui ne touchent que la fibre musculaire elle-même, les déformations tissulaires qu'on observe souvent au voisinage des fibres « dégénérantes ».

B. — Interprétation des « aspects de dégénérescence ». — Ces altérations que je viens d'énumérer ont été pour la plupart décrites déjà plusieurs fois ; mais, selon l'auteur considéré, tel ou tel caractère de la fibre dégénérante se trouve placé au premier plan de la description ou, au contraire, relégué au dernier comme un détail dénué d'importance.

Une vue d'ensemble de toutes les altérations d'une même fibre et la comparaison de nombreuses fibres à des degrés différents de « dégénérescence » m'ont conduit à admettre qu'il existe entre toutes ces altérations des liens très étroits et que l'une d'elles tient presque toutes les autres dans sa dépendance. Il m'a paru, en effet, que l'altération des myofibrilles suffisait à expliquer l'apparition de toutes les autres altérations mentionnées précédemment.

a) *La rétraction myofibrillaire.* — Cette altération des myofibrilles s'observe particulièrement bien au niveau des nœuds ou renflements dont il a été question plus haut et qui s'apparentent, par l'aspect qu'y présentent les myofibrilles, à des ondes de contraction telles que les a décrites AEBY, dès 1860, sur des fibres musculaires vivantes. Mais, dans le cas de ces « aspects de dégénérescence », le changement qui affecte les myofibrilles est souvent beaucoup plus profond que dans une onde de contraction : très serrée aux extrémités des renflements par suite d'un raccourcissement considérable des myofibrilles portant à la fois sur les disques Q et sur les bandes isotropes, la striation transversale peut, en effet, disparaître complètement dans leur portion moyenne ; les myofibrilles acquièrent

alors, à ce niveau, un aspect homogène, s'épaississent et se colorent par l'hématoxyline beaucoup plus fortement qu'à l'ordinaire.

C'est cette « homogénéisation » des myofibrilles qu'on observe toujours dans les fibres les plus altérées, mais elle s'étend alors sur toute leur longueur et s'accompagne souvent de ruptures des myofibrilles, qui aboutissent à la formation de sarcoles.

Il semble que toutes les autres altérations résultent de cette sorte de rétraction myofibrillaire, dont le degré et l'étendue varient énormément d'une fibre à l'autre et d'un point à l'autre d'une même fibre. C'est de ce point de vue que je me propose d'examiner maintenant chacune des altérations qui caractérisent les « aspects de dégénérescence ».

b) *Les conséquences de la rétraction myofibrillaire.*

1) *L'épaississement de la couche myofibrillaire.* — L'altération de la fibre qui se rapporte le plus directement à la rétraction myofibrillaire, c'est l'épaississement de la couche myofibrillaire. Cet épaississement s'explique aisément par une augmentation importante du diamètre des myofibrilles, liée à leur raccourcissement, et il n'est pas nécessaire pour en rendre compte de recourir comme l'ont fait certains auteurs à l'hypothèse d'une hypertrophie réelle de la substance contractile.

2) *Les déformations nucléaires, l'augmentation apparente du nombre des noyaux et l'élargissement de la colonne de sarcolemme axial.* — Il est indispensable pour comprendre les autres altérations d'avoir à l'esprit certaines particularités de la structure des myotubes et de bien connaître, notamment, les liens qui unissent aux myofibrilles les autres constituants de la fibre.

Le fait essentiel qui domine toute la morphologie des fibres musculaires de type embryonnaire ou myotubes, c'est que toutes les myofibrilles se trouvent disposées à la périphérie de la fibre en une gaine cylindrique plus ou moins épaisse qui enserre le sarcolemme et les noyaux.

Les noyaux, alignés dans l'axe de la fibre et allongés selon cet axe, adhèrent latéralement par leur membrane à la face interne de la gaine myofibrillaire. Cette adhérence de la membrane nucléaire aux myofibrilles explique que la forme des noyaux musculaires dépende dans une large mesure du degré de contraction ou de relâchement de la fibre : lorsque les myofibrilles se contractent dans une portion de la fibre ou sur toute son étendue, les noyaux de la

zone contractée, solidaires de la gaine contractile, se raccourcissent dans la même mesure qu'elle.

De plus, comme les noyaux axiaux cloisonnent la lumière du tube myofibrillaire à la manière de diaphragmes successifs, le sarcoplasme occupe une série de cases séparées dont la longueur et le diamètre dépendent avant tout du degré de contraction ou de relâchement de la gaine fibrillaire.



Fig. 13. — Coupes longitudinales de fibres musculaires embryonnaires présentant une rétraction localisée de leurs myofibrilles. Muscles cervicaux d'un embryon de Cobaye de 20 mm.

I. Portion de fibre où la rétraction n'est marquée que par un léger épaissement de la gaine myofibrillaire et le groupement anormal de quelques noyaux.

II. Au fur et à mesure que la rétraction myofibrillaire s'accroît et progresse le long de la fibre, il se constitue un amas de plus en plus important de noyaux, qui se déforment par pression réciproque ; on remarquera la traction brutale que le myotube, en se raccourcissant, exerce sur le tissu environnant et la symétrie de toutes les déformations qui affectent le myotube et le mésenchyme interstitiel. — Fix. Bouin ; hématoxyline ferrique, érythrosine, vert lumière.

De ces liens qui unissent les noyaux et le sarcoplasme aux myofibrilles découlent immédiatement plusieurs conséquences importantes concernant les changements de forme du myotube dans la contraction partielle ou totale de sa gaine myofibrillaire.

Il résulte, en effet, des remarques précédentes que dans les portions de myotubes où les myofibrilles se raccourcissent les intervalles compris entre les noyaux se raccourcissent nécessairement dans la même mesure ; ce qui revient à dire, d'une part que dans ces

portions de myotubes le raccourcissement des myofibrilles s'accompagne d'une augmentation apparente du nombre des noyaux (fig. 13 et 15) et, d'autre part, que les cases cylindriques comprises entre les noyaux et occupées par le sarcoplasme diminuent de longueur dans la même mesure que le segment correspondant de la couche myofibrillaire. Le sarcoplasme de chaque case se trouvant enclos de toutes parts, cette case ne peut se raccourcir qu'en s'élargissant : la fibre acquiert donc en ce point un plus grand diamètre. Les noyaux, dont la membrane continue d'adhérer latéralement à la couche myofibrillaire, s'élargissent également en s'aplatissant.

De cette manière se trouvent expliquées quelques-unes des particularités les plus constantes de la fibre « dégénéréscente » : l'augmentation du nombre des noyaux, l'élargissement de la colonne de sarcoplasme axial et les déformations nucléaires.

L'explication qu'on donne habituellement de l'augmentation du nombre des noyaux dans l'axe d'une fibre « dégénéréscente » est très différente de celle que je viens d'indiquer. C'est, en effet, à une division particulièrement active des noyaux axiaux de la fibre dégénéréscente qu'on rapporte d'ordinaire l'augmentation de leur nombre. Cette opinion a été admise d'autant plus facilement qu'elle s'accorde avec diverses observations effectuées chez d'autres groupes zoologiques que les Mammifères.

Pour montrer avec toute l'objectivité convenable que, dans le cas des embryons de Mammifères, il ne s'agit vraiment que d'une augmentation apparente du nombre des noyaux, traduisant seulement le raccourcissement de la fibre, j'ai effectué, sur un même muscle, la numération des noyaux musculaires dans des fibres normales et dans des fibres « dégénéréscentes » présentant des amas de noyaux extrêmement importants, et j'ai calculé dans les deux cas le nombre moyen des noyaux par fibre. L'ordre de grandeur du chiffre obtenu était le même pour les deux catégories de fibres, ce qui exclut l'hypothèse d'une augmentation réelle du nombre des noyaux dans l'axe des fibres « dégénéréscentes ».

3) *Les altérations du sarcoplasme et de ses enclaves.* — Quant à la chromophilie anormale du sarcoplasme à laquelle THULIN attache une importance primordiale, il semble qu'on doive la considérer, elle aussi, comme une des conséquences de la rétraction myofibrillaire. En se raccourcissant, le manchon contractile détermine.

en effet, le raccourcissement et l'élargissement de la colonne de sarcoplasme axial, et ces déformations de la colonne sarcoplasmique résultent de la forte pression que les myofibrilles exercent sur elle. Il est fort possible que sous cette même pression les éléments les plus fluides du sarcoplasme filtrent à travers la couche myofibrillaire. Il en résulterait une modification de la composition du sarcoplasme qui pourrait expliquer sa colorabilité anormale. Un fait paraît confirmer cette interprétation, c'est l'élargissement relativement faible que présente la colonne de sarcoplasme, même au niveau des fibres extrêmement raccourcies. Cette disproportion semble, en effet, indiquer que le sarcoplasme des zones contractées a perdu une partie de son volume initial.

En ce qui concerne les enclaves du sarcoplasme axial, elles subissent comme ce dernier les conséquences de la rétraction myofibrillaire ; les amas de globules lipidiques qui alternent avec les noyaux axiaux se déforment comme eux, s'aplatissent et les globules de chaque amas finissent souvent par confluer.

4) *Les hernies nucléaires.* — Une autre altération que THULIN a décrite le premier chez la Souris et qui a été mentionnée depuis par d'autres auteurs consiste en une disposition très curieuse de certains noyaux, « orientés perpendiculairement à la direction générale des fibres et faisant par une de leurs extrémités hernie à la surface de la fibre ». Pour expliquer ces hernies nucléaires, THULIN admet qu'il s'agit « d'une forme très particulière de division directe des noyaux, caractérisée par la différence des produits de la division ». Cette manière de voir ne s'accorde pas avec les observations que j'ai pu faire sur de nombreuses préparations de muscles d'embryons. J'ai d'abord étudié ces hernies nucléaires chez la Souris (fig. 14, II et III) et les conclusions de ce premier travail ont pu être vérifiées par la suite chez l'Homme et le Cobaye où se rencontrent des dispositions analogues (fig. 14, I et IV).

Ces recherches m'ont convaincu qu'il s'agit, non pas d'une division directe de noyaux, mais d'un phénomène de migration nucléaire.

Cette migration nucléaire ne s'observe qu'au niveau des zones rétractées et s'accompagne souvent d'une migration importante du sarcoplasme axial. Tout laisse donc supposer qu'il s'agit d'une migration passive à travers la gaine myofibrillaire : par suite du raccourcissement extrême de cette gaine dans la zone rétractée de

la fibre, le sarcoplasme et les noyaux situés à ce niveau sont soumis à une très forte pression et traversent la couche myofibrillaire, en écartant les colonnettes ou à la faveur d'une rupture des myofibrilles lorsque la fibre est déjà profondément altérée.

5) *Autres conséquences de la rétraction myofibrillaire.* — En dehors des altérations qui viennent d'être passées en revue et qui sont propres aux zones de rétraction myofibrillaire, la fibre « dégé-

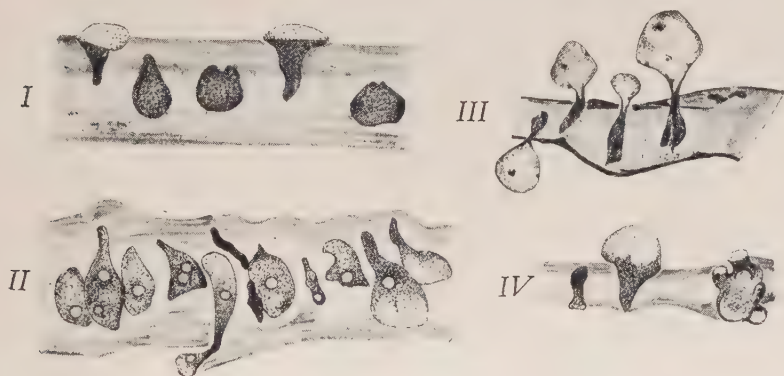


Fig. 14. — Dessins montrant la migration des noyaux axiaux à la périphérie de myotubes qui présentent une rétraction de leur gaine myofibrillaire.

I. Embryon humain de 50 mm. Muscle des gouttières vertébrales. Fix. formol salé ; glychémalun, érythrosine, vert lumière.

II. Embryon de Souris de 15 mm. Fibre insérée sur la face ventrale de l'ébauche scapulaire. Fix. Duboscq-Brasil ; bleu de méthyle, éosine (Mann).

III. Embryon de Souris de 9 mm. Muscles paravertébraux. Fix. Benoît ; hématoxyline ferrique.

IV. Embryon de Cobaye de 20 mm. Muscle deltoïde. Fix. Duboscq-Brasil ; hémalun acide, éosine.

nérescente » en présente généralement d'autres. C'est ainsi que de part et d'autre du renflement qui correspond à une zone de rétraction, on observe un étirement plus ou moins marqué des bandes claires de la striation transversale. Lorsqu'en un point quelconque de la fibre, la rétraction myofibrillaire atteint un degré élevé ou affecte une grande étendue, la limite d'élasticité des zones contiguës peut se trouver dépassée ; on a alors rupture de la fibre ou désinsertion de l'une de ses extrémités.

Cette même rétraction des myofibrilles qui détermine dans la structure d'une fibre de si profonds remaniements entraîne aussi très souvent des déformations importantes du tissu environnant.

En se raccourcissant, les myofibrilles exercent une traction considérable sur le tissu conjonctif interstitiel, de texture particulièrement délicate, et bouleversent son ordonnance (fig. 13). Les fibres musculaires contiguës à une fibre rétractée et qui ne subissent pas la même rétraction peuvent être également très déformées (fig. 15);

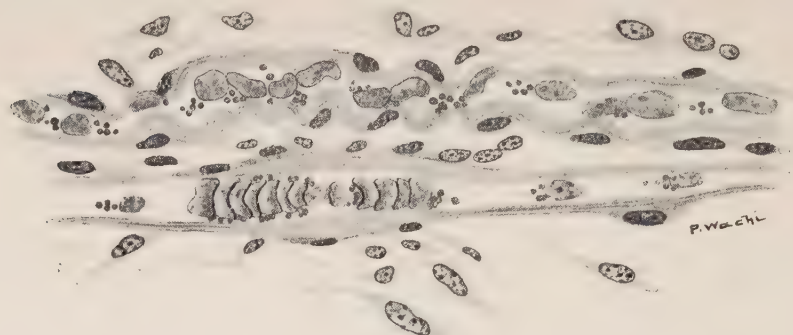


Fig. 15. — Coupe longitudinale de muscle embryonnaire montrant les déformations que subit une fibre musculaire normale au voisinage d'une fibre rétractée. Muscle masséter d'un embryon de Cobaye de 32 mm. — Fix. formol; inclusion à la gélatine; hémateïne, soudan III; montage au sirop de lévulose. Gross. $\times 500$.

elles se plissent très fortement; ce plissement est particulièrement accentué dans le cas de myotubes secondaires adhérant intimement à un myotube primaire rétracté. Dans les muscles où les fibres rétractées sont assez nombreuses, les fibres intactes affectent toutes cette disposition et donnent aux coupes un aspect très caractéristique.

3. — La signification des altérations myofibrillaires observées après fixation.

Toutes les altérations de la fibre musculaire qui viennent d'être décrites apparaissant comme autant de conséquences directes de la rétraction myofibrillaire, expliquer la genèse des « images de dégénérescence » de ce type revient donc à expliquer la rétraction myofibrillaire elle-même.

1) *La rétraction myofibrillaire des fibres embryonnaires et les*

ondes de contraction. — Comme je l'ai déjà indiqué précédemment, les myofibrilles présentent au niveau des renflements d'une fibre embryonnaire « dégénérescente » des aspects extrêmement voisins de ceux qu'on observe au niveau d'une onde de contraction. Cette analogie pose un premier problème : les nœuds ou renflements observés après fixation le long des fibres embryonnaires préexistent-ils à la pénétration du fixateur ou résultent-ils de l'action même du fixateur ?

C'est un problème analogue qui se trouvait déjà posé lorsque MERKEL montra, en 1872, qu'il existe une très grande similitude morphologique entre les renflements de fibres musculaires fixées par l'alcool absolu et les ondes de contraction de fibres musculaires vivantes.

Il paraît actuellement très difficile de résoudre ce problème avec toute la rigueur convenable, aussi bien dans le cas de fibres musculaires de l'adulte que pour des fibres musculaires embryonnaires. Un fait mérite cependant d'être noté, c'est que le procédé de RANVIER qui consiste à injecter une solution d'acide osmique dans le muscle permet d'éviter à peu près complètement la formation de nœuds de contraction dans la région du muscle où l'injection a été pratiquée, du moins dans le cas des muscles de l'adulte ; pour ce qui est des muscles embryonnaires, l'inconstance extrême des « aspects de dégénérescence » incite à une grande prudence dans les conclusions, mais il semble cependant que l'injection d'acide osmique diminue notablement le nombre des fibres altérées.

Ces résultats conduisent à penser que la rétraction myofibrillaire observée dans des préparations de muscle embryonnaire dépend dans une certaine mesure des modalités de la fixation.

2) *La rétraction myofibrillaire des fibres embryonnaires et la « contraction extrême ».* — J'ai déjà signalé précédemment que les modifications de la structure des myofibrilles sont souvent beaucoup plus profondes au niveau des fibres embryonnaires « dégénérescentes » qu'au niveau des ondes de contraction décrites par AEBY. Il arrive souvent, en effet, qu'en certains points des zones de rétraction myofibrillaire, et notamment dans la portion moyenne des renflements qui déforment les fibres, la striation transversale disparaisse totalement ; les myofibrilles acquièrent alors un aspect homogène, s'épaississent et deviennent intensément sidérophiles. Cet état des myofibrilles qu'on observe dans des muscles embryon-

naires fixés est tout à fait comparable à celui qu'a décrit NAGEOTTE (1925, 1937) sous le nom de « contraction extrême », dans le cas de muscles de Batraciens et de Mammifères adultes, soumis à l'influence de certains agents physiques ou chimiques.

C'est à cette contraction extrême que doit être rapporté l'état de rigidité musculaire (Starre) dont NAGEOTTE (1925, 1937) a précisé la signification histo-physiologique et que d'autres auteurs ont également étudié, dont BOTAZZI (1925) et assez récemment ERNST et KELLNER (1936).

L'état de contraction extrême comporte un raccourcissement considérable des myofibrilles, qui perdent toute striation, s'épaississent et se teignent par l'hématoxyline ferrique beaucoup plus intensément que les myofibrilles normales.

Au niveau des foyers de contraction extrême que NAGEOTTE a décrits dans les muscles de Batraciens et de Mammifères adultes, on observe, par suite du raccourcissement et de l'épaississement des fibrilles, un bouleversement profond de la structure des fibres, tout à fait comparable à celui qu'entraîne la rétraction myofibrillaire dans les muscles embryonnaires.

Cette analogie des altérations myofibrillaires observées sur des préparations d'embryons avec des modifications expérimentales obtenues au moyen d'excitations faradiques, de la congélation, du chauffage ou encore d'anesthésiques volatils, montre le peu de spécificité qui s'attache aux aspects de rétraction myofibrillaire.

La même réserve s'impose pour les altérations plus profondes de la gaine myofibrillaire qui entraînent la fragmentation des fibres musculaires et la formation de sarcolytes. On sait, en effet, depuis les observations de RANVIER, confirmées et complétées récemment par NAGEOTTE, que la congélation du muscle vivant suffit à entraîner une décomposition « discoïde » des fibres musculaires. Il se peut que d'autres conditions physiques ou chimiques déterminent des altérations analogues.

3) *Les artéfacts de fixation et la véritable dégénérescence sarcolytique.* — Devant les altérations myofibrillaires que présente un muscle fixé, il importe donc de se demander si elles traduisent une dégénérescence spontanée de certaines fibres, liée au développement normal du muscle strié des Mammifères, ou s'il ne s'agit pas simplement d'artéfacts résultant d'une des manœuvres brutales que comporte la technique histologique et principalement la fixation.

Lorsque la rétraction myofibrillaire intéresse simultanément presque tous les muscles de l'embryon et dans chaque muscle presque toutes les fibres, comme c'est le cas pour l'embryon humain de deux mois et demi étudié par THULIN, il paraît très peu probable qu'on ait affaire à un véritable phénomène de dégénérescence, d'autant plus que dans ce cas les fibres atteintes présentent toutes sensiblement le même degré d'altération. On est alors beaucoup plus fondé à considérer les déformations des fibres musculaires comme des artéfacts dûs à la technique histologique.

Mais, bien souvent, ces altérations myofibrillaires ne s'observent qu'au niveau de certains muscles de l'embryon ; fréquemment même, elles ne touchent dans ces muscles qu'un petit nombre de fibres. De plus, dans ces cas d'atteinte partielle du muscle, on peut généralement observer tous les stades d'un processus de désintégration de la gaine myofibrillaire, depuis la simple rétraction jusqu'à la formation de sarcolytes typiques, tels que SCHAFFER les a décrits dès 1893 chez les Mammifères. Il est fort possible que ces divers états des fibres résultent de phénomènes antérieurs à la fixation de l'embryon et répondent à une véritable dégénérescence.

Dans quelques cas, les préparations histologiques apportent d'ailleurs une preuve indéniable de la réalité de cette dégénérescence : certaines préparations montrent, en effet, au niveau de foyers de destruction myofibrillaire, que le sarcoplasme et les noyaux, libérés de leur enveloppe contractile par la sarcolyse, se comportent à l'égard des débris myofibrillaires comme de véritables phagocytes ; ils les englobent et les digèrent, réalisant ainsi ce qu'on a appelé dans d'autres groupes zoologiques une « autophagocytose » musculaire. Lorsqu'elle est bien caractérisée, cette phagocytose de débris myofibrillaire, dont l'extrême chromophilie rend l'identification particulièrement aisée, exclut l'hypothèse d'un artéfact et permet d'établir l'existence d'une dégénérescence de fibres musculaires.

Mais, lorsque les altérations myofibrillaires ne sont pas accompagnées d'images typiques de phagocytose — et c'est de beaucoup le cas le plus fréquent chez les embryons de Mammifères que j'ai étudiés — rien ne permet actuellement de les distinguer avec certitude des artéfacts liés à la technique histologique.

4. — Les « aspects de dégénérescence » sans rétraction myofibrillaire.

En dehors des « aspects de dégénérescence » que je viens d'analyser, d'autres altérations ont été signalées dans les muscles embryonnaires, qui ne s'accompagnent pas de rétraction myofibrillaire, mais devraient cependant, d'après certains auteurs, être considérées comme les stigmates d'une dégénérescence musculaire. GODLEWSKI (1901, 1902) et son élève KULCZYCKI (1931) décrivent notamment, au niveau des muscles d'embryons de Mammifères, des fibres musculaires dont les myofibrilles sont rompues en certains points ; ils considèrent ces altérations comme tout à fait caractéristiques d'un muscle embryonnaire en voie de sarcolyse. Malheureusement, leurs conclusions ne reposent que sur la lecture de coupes minces et il n'est donc nullement exclu qu'on ait, ici aussi, affaire à des artéfacts, mais cette fois à des artéfacts de microtome. Ce qui m'incite à retenir cette dernière interprétation comme la plus probable, c'est qu'il ne m'a été possible de retrouver les aspects décrits par ces auteurs que sur des coupes et que je les ai toujours vainement cherchés, lorsque mes examens étaient pratiqués sans le secours du microtome.

CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE

1° *a)* A toutes les phases du développement embryonnaire, les ébauches des muscles striés restent le siège d'une différenciation très active de nouvelles fibres musculaires à partir d'éléments cellulaires interstitiels. Ces éléments, d'abord uninucléés, généralement appliqués à la surface des fibres déjà formées, s'allongent parallèlement au grand axe de ces fibres et acquièrent progressivement les caractères de fibres musculaires striées. Il semble que les noyaux des nouvelles fibres se multiplient dès le début par division directe. Les nouvelles fibres s'accroissent en longueur par leurs deux extrémités, marquées très tôt par la présence de groupes nucléaires caractéristiques.

b) Ces fibres « néoformées », apparaissant secondairement dans des ébauches musculaires déjà constituées, présentent toujours des

extrémités libres pendant une première phase de leur croissance et tendent en s'allongeant à se rapprocher des niveaux d'insertion du muscle embryonnaire. Selon l'époque du développement musculaire où elles sont apparues et selon le point de l'ébauche musculaire où elles se sont différenciées, ces fibres atteignent ou non les niveaux d'insertion du muscle avant la fin de sa croissance, devenant ainsi chez l'adulte des fibres insérées par leurs deux extrémités, ou insérées par une seule de leurs extrémités, l'autre restant libre, ou encore libres à leurs deux extrémités.

c) Au cours de leur croissance, les nouvelles fibres conservent avec les fibres plus anciennes à la surface desquelles elles se sont formées des rapports très étroits ; en s'accumulant autour d'elles, elles constituent des faisceaux qui deviennent de plus en plus importants au fur et à mesure que s'accroît le nombre des fibres de l'ébauche musculaire.

Ce mode de formation des nouvelles fibres s'observe à toutes les phases du développement musculaire où l'on constate un accroissement important du nombre des fibres et il peut, à lui seul, expliquer cet accroissement. L'hypothèse, formulée par beaucoup d'auteurs, d'une multiplication des fibres musculaires striées par clivage de fibres déjà formées, ne repose sur aucune observation véritablement probante et, si ce mode de multiplication existe, il ne joue vraisemblablement qu'un rôle secondaire dans le développement normal du muscle strié.

d) Aucune mitose n'a pu être observée dans l'axe de fibres musculaires embryonnaires. En revanche, on note à la surface des fibres musculaires de nombreuses mitoses d'éléments interstitiels indifférenciés.

2° L'étude de la croissance des fibres musculaires « néoformées », dont l'ensemble forme la plus grande partie de chaque muscle strié de l'adulte, montre que la jonction de ces fibres avec l'ébauche tendineuse ne s'établit que secondairement. Par surcroît, aux phases de l'histogénèse où les fibres embryonnaires revêtent encore l'aspect de myotubes, on peut délimiter avec netteté les extrémités des fibres insérées, grâce à la forte argentophilie de leur cytoplasme et à l'extrême abondance de ses enclaves. Il ne peut donc être question d'une continuité initiale des fibres musculaires striées et des ébauches tendineuses.

S'il existe entre les myofibrilles et les fibrilles tendineuses de l'adulte une véritable continuité, comme le soutiennent de nombreux auteurs qui font de cette liaison directe des fibres musculaires et du tendon une condition capitale du fonctionnement musculaire, il semble donc, d'après les données de l'histogénèse, que cette continuité ne puisse être réalisée que tardivement, dans les dernières phases du développement musculaire, et dans le seul cas des fibres qui ont atteint les niveaux d'insertion avant la fin du développement musculaire.

3° a) Parmi les aspects de fibres musculaires altérées, fréquemment décrits chez les embryons de Mammifères et rapportés à des phénomènes de dégénérescence « physiologique », quelques-uns répondent manifestement à des artéfacts dus à la fixation ou parfois même au microtome. La réalité d'une dégénérescence « physiologique » de fibres musculaires striées au cours du développement embryonnaire des Mammifères ne saurait pourtant être mise en doute lorsqu'elle s'accompagne d'une phagocytose typique de débris musculaires. L'importance de cette sarcolyse semble varier beaucoup avec l'espèce et avec le stade de développement, ce qui pourrait expliquer les contradictions relevées entre les divers auteurs qui se sont occupés de l'histogénèse musculaire des Mammifères et dont quelques-uns n'ont jamais observé de sarcolyse.

b) La rétraction myofibrillaire qui accompagne généralement les « aspects de dégénérescence » doit être rapprochée de l'état de « contraction extrême », étudié par NAGEOTTE dans les muscles de Batraciens et de Mammifères adultes, soumis à certaines conditions expérimentales. Diverses modifications cytologiques, signalées par des auteurs au niveau de fibres qu'ils considèrent comme dégénéréscentes, telles que l'épaississement de la gaine myofibrillaire, l'augmentation du diamètre de la colonne de sarcoplasme axial, les déformations nucléaires et l'augmentation apparente du nombre des noyaux, apparaissent avant tout comme les conséquences de la « contraction extrême » des fibres et ne s'accompagnent pas d'un accroissement réel de la substance myofibrillaire et du sarcoplasme axial.

c) Les hernies nucléaires qui se forment à la surface de fibres « dégénéréscentes » et que THULIN a interprétées comme une forme spéciale d'amitose correspondent, en réalité, à une migration des

noyaux qui passent de l'axe de la fibre à sa périphérie. Cette migration nucléaire ne rappelle que de loin la margination normale des noyaux qu'on observe aux phases plus avancées de l'histogénèse ; elle peut être accompagnée d'une migration de cytoplasme et semble liée à la rétraction des myofibrilles, qui exercent sur les noyaux et sur le sarcoplasme axial une pression considérable.

4° L'individualité des fibres de type embryonnaire, ou myotubes, contestée dans des travaux récents, est prouvée par divers ordres de faits dont les principaux sont résumés ci-après et qui concernent la structure de ces fibres, leur mode de croissance, ainsi que leurs rapports avec les ébauches tendineuses :

a) Les éléments striés qu'on peut isoler par dissociation d'un muscle embryonnaire sont de dimensions très variables, mais offrent tous le même type de structure, du moins dans la période de développement qui précède la margination des noyaux musculaires. Ils sont essentiellement caractérisés par une série rectiligne de noyaux axiaux qu'entoure plus ou moins complètement une couche de myofibrilles. Leurs extrémités, libres ou insérées, sont toujours marquées par la présence de quelques noyaux dont la forme et le mode de groupement traduisent une multiplication amitotique particulièrement active. L'examen de coupes sériées et de muscles entiers, choisis parmi les plus minces, permet de retrouver ces éléments qui paraissent toujours absolument distincts. Lorsque les limites d'un élément ne peuvent être aperçues avec netteté au sein d'un faisceau, l'alternance régulière des noyaux et des amas de globules lipidiques dans le sarcoplasme axial de cet élément permet néanmoins d'établir son individualité. L'espacement des noyaux ainsi que la taille et le nombre des globules lipidiques varient avec l'âge des éléments striés et fournissent également des moyens de les distinguer les uns des autres à l'intérieur d'un faisceau.

b) Mieux encore qu'une dissociation mécanique, la rétraction myofibrillaire, si fréquente dans les préparations de muscles d'embryons, met en évidence l'individualité des fibres embryonnaires ; très souvent, en effet, elle n'atteint qu'une seule fibre d'un faisceau, laissant les fibres voisines absolument intactes.

c) Les extrémités des fibres embryonnaires qui ne sont pas encore insérées présentent des caractères morphologiques qui excluent absolument l'hypothèse d'un allongement de ces fibres par

incorporation successive d'éléments mésenchymateux. Au fur et à mesure que s'accroît la longueur des fibres, les deux groupes nucléaires subterminaux, qui correspondent aux zones d'allongement de chacune de ces fibres, s'écartent l'un de l'autre et se rapprochent des niveaux d'insertion. Ce mode de croissance prouve l'autonomie de développement des fibres musculaires et infirme l'hypothèse d'après laquelle il existerait une liaison plasmatique entre ces fibres et le mésenchyme de l'ébauche musculaire.

d) Même au niveau de la zone de jonction du muscle et du tendon, l'individualité des fibres musculaires embryonnaires ne semble pas douteuse et l'on peut mettre en évidence à l'extrémité de chaque myotube inséré une ligne de démarcation précise, séparant le sarcoplasme du tissu tendineux qui l'entoure.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR LA FORMATION DES PLAQUES MOTRICES

1. — Introduction.

Les premières données précises concernant le développement normal des terminaisons nerveuses du muscle strié des Mammifères sont d'acquisition relativement récente. On ne saurait s'en étonner puisque le succès des recherches, dans ce domaine très spécial de l'histogénèse, était lié à des progrès de la technique histologique qui ne sont pas eux-mêmes très anciens. C'est, en effet, de l'époque où furent introduits dans les recherches embryologiques les procédés de coloration neurofibrillaire que datent les premières études vraiment approfondies de la terminaison motrice embryonnaire, et il fallut attendre les recherches de BOEKE (1909) et de TELLO (1917) pour acquérir une notion claire du mode de développement de la terminaison nerveuse motrice du muscle strié.

Il ne semble pas possible, du moins à l'aide des seules méthodes de coloration neurofibrillaire, d'apporter plus de précision que ces deux auteurs dans la description du neurite moteur aux diverses phases de son développement. Dans leurs recherches, BOEKE et TELLO ont suivi pas à pas la croissance du neurite moteur, précisé le mode de formation des bourgeons terminaux et décrit très minutieusement l'appareil neurofibrillaire de l'arborisation terminale à tous les stades de son développement. Aussi se trouve-t-on par la lecture de leurs travaux admirablement informé de tout ce qui concerne les neurites. Mais, en dehors de l'arborisation nerveuse terminale, la plaque motrice comprend aussi des noyaux et une substance granuleuse dont l'ensemble forme la sole ; BOEKE et TELLO n'envisagent que très accessoirement la formation de cette

sole, considérée d'ailleurs à l'époque où ils effectuaient leurs recherches comme un objet d'étude d'intérêt très secondaire.

A la lumière des conceptions physiologiques modernes, cette sole, qui assure la jonction de la fibre nerveuse motrice et de la fibre musculaire, semble jouer un rôle important dans la transmission de l'influx moteur du nerf au muscle. Il paraît donc utile de compléter sur ce point les travaux antérieurs, dont les auteurs ne se proposaient que de suivre le développement de l'arborisation terminale et négligeaient, de ce fait, d'étudier la formation des autres constituants de la plaque motrice.

Comme la coloration des neurofibrilles est aujourd'hui encore le seul procédé de repérage des terminaisons nerveuses embryonnaires qui soit à la fois commode et sûr, j'ai constamment usé, dans cette étude embryologique, des procédés d'imprégnation argentine, en complétant généralement par des colorations nucléaires et cytoplasmiques la coloration neurofibrillaire remarquablement élective que fournissent les méthodes de CAJAL ou de BIELSCHOWSKY.

On ne saurait évidemment attendre de ces dernières méthodes qu'elles apportent sur la constitution de la sole des précisions de caractère vraiment cytologique; le mode de fixation qu'elles imposent est à cet égard tout à fait insuffisant, entraîne de nombreux artéfacts et n'autorise pour les structures fines, peut-être même aussi pour l'appareil neurofibrillaire, que des conclusions très réservées.

Si imparfaites que soient ces méthodes, elles permettent cependant de suivre dans ses grandes lignes le développement de la plaque motrice; il est notamment possible, grâce aux indications qu'elles fournissent sur les terminaisons embryonnaires, de préciser l'origine des éléments constitutifs de la sole.

La plupart des résultats obtenus au moyen de ces méthodes topographiques sont consignés dans ce travail. Quant aux autres résultats, obtenus dans un deuxième temps de l'analyse en appliquant à l'étude de la substance granuleuse des terminaisons embryonnaires des méthodes proprement cytologiques, ils se trouvent liés à d'autres recherches, actuellement en cours, sur la myélogénèse et seront rapportés ultérieurement.

Dans ces recherches sur la formation de la sole, la terminaison neuritique n'a jamais été considérée en elle-même, mais seulement comme l'axe anatomique autour duquel s'ordonnent les éléments

cellulaires de la sole ; aussi ne sera-t-il pas question ici des problèmes que soulève l'étude de l'appareil neurofibrillaire, ni de l'innervation sympathique.

2. — Les fibres « exploratrices » et les premières voies motrices intramusculaires.

La migration des noyaux musculaires, qui d'axiaux deviennent périphériques et gagnent ainsi à la surface de la fibre leur position définitive, ne sépare pas seulement deux périodes différentes de l'histogénèse musculaire, elle marque aussi pour l'innervation spinale du muscle la fin d'une première période de croissance, durant laquelle les neurites frayent dans le muscle embryonnaire les principales voies motrices.

Tant que les fibres musculaires conservent les caractères de myotubes, à noyaux axiaux et à myofibrilles périphériques, les neurites se développent à l'intérieur de l'ébauche musculaire sans que leurs extrémités puissent contracter avec les fibres musculaires aucun lien durable.

Sur divers muscles du tronc et des membres d'embryons de Cobaye et de Souris, j'ai pu suivre la pénétration des neurites dans les ébauches musculaires et la constitution des premières voies motrices intramusculaires.

Pour étudier cette croissance « libre » plus commodément et avec plus de précision que par des reconstitutions laborieuses et approximatives à partir de coupes sériées, je me suis efforcé de mettre en évidence, par une imprégnation argentique appropriée, l'ensemble des fibres nerveuses de muscles entiers particulièrement minces. Deux muscles de Souris m'ont donné, à cet égard, de très bons résultats : le *Cutaneus maximus* (fig. 16 et fig. 17), dont la portion dorsale m'a déjà beaucoup servi dans l'étude de l'histogénèse musculaire, et le diaphragme. D'autres muscles, de Cobaye cette fois, ont été utilisés dans le même dessein, notamment le grand oblique de l'abdomen et le diaphragme (Pl. VI) ; mais, pour ces derniers muscles, plus épais, on ne peut obtenir de préparations lisibles après coloration des noyaux et des cytoplasmes ; aussi m'a-t-il paru préférable d'opérer en deux temps : après une lecture attentive (complétée d'un dessin ou encore d'une microphotographie) d'une prépa-

ration du muscle entier où toutes les fibres nerveuses ont été électivement colorées, le muscle est débité en coupes minces et soumis aux techniques histologiques habituelles. Cette dernière méthode

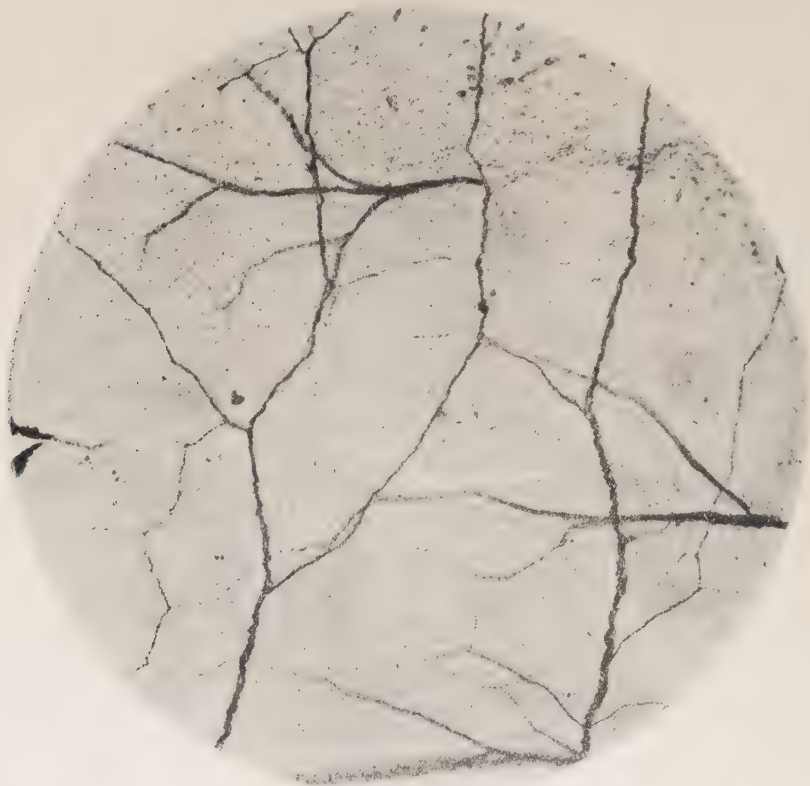


Fig. 16. — Innervation du muscle peaucier dorsal d'un embryon de Souris de 15 mm. Peau de la région dorsale imprégnée en totalité par la méthode de Bielschowsky et examinée par sa face interne que revêt le peaucier (photographie non retouchée). Gross. $\times 63$. — Dans cette microphotographie apparaissent superposés, d'une part, le réseau à mailles larges et irrégulières que forme l'innervation du peaucier et, d'autre part, les arborisations de deux troncs sensitifs qui innervent la peau.

unit ainsi aux avantages des coupes minces, indispensables dans une étude histologique approfondie, l'avantage inestimable d'une vue d'ensemble de l'innervation musculaire. Un autre bénéfice qu'on retire encore de cette méthode, c'est de pouvoir ne débiter qu'à bon

essient telle ou telle portion du muscle, l'examen du muscle entier permettant un inventaire préalable de tous les neurites qu'il contient, ainsi que de tous ses fuseaux neuro-musculaires.

Les observations que j'ai pu faire pendant cette période de croissance « libre » des neurites m'ont permis de retrouver chez les Mammifères tous les aspects que TELLO (1917) a décrits chez

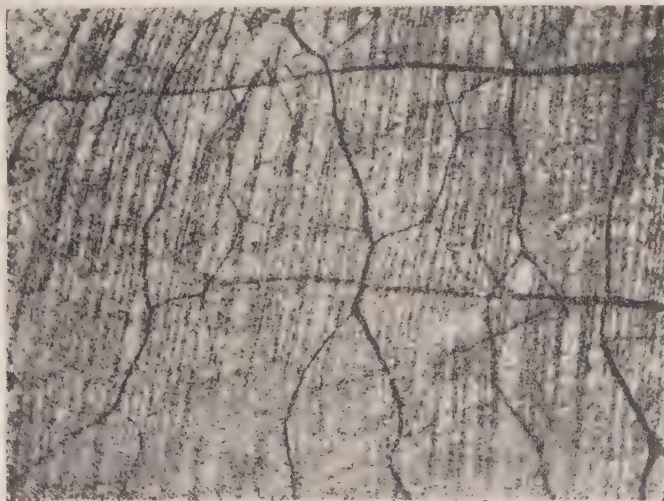


Fig. 17. — Innervation du muscle peaucier dorsal d'un embryon de Souris de 15 mm. Peau de la région dorsale imprégnée en totalité par la méthode de Bielschowsky et examinée par sa face interne (photographie non retouchée). Gross. $\times 87$.

Comme dans la figure 16, on aperçoit à la fois le réseau nerveux du peaucier (les fibres musculaires, parallèles et disposées sur une seule couche, sont ici bien visibles) et deux troncs sensitifs parallèles qui innervent la peau.

L'embryon de Poulet. Comme lui, j'ai observé le cheminement dans l'ébauche musculaire de ces fibres « exploratrices » qui s'enfoncent, peu nombreuses, dans la profondeur de l'organe et frayent les premières voies motrices intramusculaires. Selon le muscle envisagé et selon le stade du développement, ces voies motrices intramusculaires affectent la forme d'une arborisation ou d'un réseau ; mais ce réseau succède en général à une arborisation dont les branches, en échangeant des rameaux, ont fini par former de nombreuses mailles (Pl. VI). Les travées de ce réseau intramusculaire sont formées,

comme tous les nerfs embryonnaires, de neurites qui ne s'anastomosent jamais, mais se trouvent réunis par le syncytium de SCHWANN.

Partant des travées du réseau, des neurites, dont les extrémités en voie de croissance se terminent par de petites grappes de boutons (Pl. VI) ou d'anneaux, s'insinuent entre les faisceaux de myotubes. Comme TELLO l'a montré chez l'embryon de Poulet, au moment où le tissu conjonctif pénètre dans les faisceaux de myotubes et les dissocient, les neurites y pénètrent avec lui ; ces neurites se trouvent alors au contact de fibres musculaires nues, les fibres n'étant encore limitées à cette phase de leur développement que par une membrane plasmique.

C'est au moment où les neurites se trouvent ainsi directement en rapport avec des myotubes dépourvus de gaine collagène qu'il convient de se demander si ces neurites n'exercent pas sur l'histogénèse musculaire une certaine influence.

L'influence de neurites pouvant s'exercer sur la formation d'un tissu de bien des manières, j'ai examiné la question à plusieurs points de vue ; j'ai cherché, notamment, à savoir si les neurites influent sur le développement des myotubes avec lesquels ils sont entrés en rapport, sur le processus de « néoformation » encore très actif à cette phase du développement musculaire, et sur les phénomènes de dégénérescence sarcolytique qu'on observe au cours du développement musculaire des Mammifères.

Ainsi que le montre l'examen de myotubes sur lesquels se trouvent appliqués, non seulement des segments assez longs de neurites, mais aussi des grappes de boutons terminaux, un contact direct avec les neurites ne confère à la région du myotube où s'effectue ce contact aucun caractère qui la distingue du reste du myotube, et ne confère à l'ensemble du myotube aucun caractère qui le distingue des autres myotubes.

Il semble que les neurites moteurs n'exercent d'influence notable, ni sur l'allongement des myotubes avec lesquels ils sont entrés en rapport, ni sur la myofibrillogénèse, ni sur l'accroissement du sarcoplasme, ni sur la division des noyaux.

Cette absence de réaction du myotube au contact des neurites moteurs contraste avec ce qu'on observe au cours de la formation des fuseaux neuro-musculaires. Il ne s'agit plus, dans ce cas, de fibres motrices, mais de fibres sensibles et le myotube, indifférent,

semble-t-il, au contact des premières fibres, réagit au contraire notablement lorsqu'il entre en rapport avec les secondes. Sous l'influence des fibres sensibles, le développement du myotube, qui se poursuivait jusque-là suivant le rythme de croissance de tous les autres myotubes, se trouve brusquement considérablement ralenti. Quant à la région du myotube où s'effectue sa jonction avec les fibres sensibles, elle acquiert des caractères tout à fait nouveaux, par lesquels elle s'oppose aussi bien au reste du myotube qu'à tous les autres myotubes qui ne sont pas des fibres fusales : la myofibrillogénèse y est complètement suspendue, tandis que s'y accumulent du sarcoplasme et de nombreux noyaux, résultant d'une multiplication très active des premiers noyaux de la fibre.

Bien qu'il s'agisse dans les deux cas d'expansions nerveuses d'origine spinale, aucune analogie ne semble donc pouvoir être établie, à cette phase de l'histogénèse musculaire, entre l'influence des fibres motrices et celles des fibres sensibles sur le développement des fibres musculaires.

En ce qui concerne la « néoformation », je n'ai rien noté dans la distribution des éléments cellulaires en voie de différenciation musculaire qui permit de penser que les neurites moteurs, ainsi d'ailleurs que les fibres sensibles, puissent déterminer autour d'eux une stimulation ou une inhibition de la myogénèse. FELIX (1889) a cru pouvoir établir un lien direct entre l'innervation et la multiplication des fibres musculaires, et décrire des centres de multiplication des fibres musculaires — « Ort der grössten Wachstumenergie » — au voisinage de terminaisons nerveuses. Mais il s'agissait en réalité, comme on l'a montré depuis, de fuseaux neuro-musculaires.

Quant à la dégénérescence physiologique, la distribution dans les muscles embryonnaires des fibres en voie de sarcolyse m'a paru également absolument indépendante de celle des neurites.

3. — La formation des plaques motrices.

Tant que les neurites serpentent entre des myotubes dont les noyaux et le sarcoplasme se trouvent logés à l'intérieur d'une gaine myofibrillaire, on n'observe rien au niveau des points de contact des fibres nerveuses et des fibres musculaires qui traduise une influence quelconque des unes sur les autres. Mais, lorsque les myofibrilles forment des faisceaux épais occupant la plus grande partie de la

fibre, et que les noyaux, chassés de leur position axiale, font hernie à la surface de la fibre, il s'établit, entre les fibres nerveuses motrices et les fibres musculaires, des rapports nouveaux qui marquent l'entrée en jeu d'interactions importantes. Ces interactions sont à l'origine de la formation complexe qui porte chez l'adulte le nom de plaque terminale ou plaque motrice.

A. — *Le mécanisme de la jonction myo-neurale.* — Le premier phénomène qui annonce la formation d'une terminaison nerveuse, c'est l'apparition d'un renflement, eu un point du neurite moteur situé au voisinage d'une fibre musculaire.

Ainsi que l'ont montré les recherches de TELLO (1907, 1917) et de BOEKE (1909), ce renflement initial peut s'observer soit à l'extrémité des neurites, où il affecte la forme d'une massue terminale et précède alors la formation d'un bourgeon terminal, soit sur le trajet du neurite ; dans ce deuxième cas, le renflement fusiforme que présente le neurite à son point de contact avec la fibre musculaire donne naissance à un bourgeon latéral.

LONDON et PESKER (1906) n'avaient observé, et d'ailleurs très imparfaitement, que le bourgeonnement terminal des neurites. TELLO (1907), dans son travail sur la régénération des plaques motrices, tout en signalant l'existence d'un bourgeonnement latéral, considérait le bourgeonnement terminal comme le plus habituel. A l'inverse de TELLO, BOEKE (1909), qui admet la coexistence des deux sortes de bourgeonnement, considère le bourgeonnement latéral comme étant de beaucoup le mode de bourgeonnement le plus fréquent.

Revenant sur cette question en 1917, TELLO parvient à concilier ses propres conclusions avec celles de BOEKE, en montrant que la prédominance de l'une ou l'autre forme de bourgeonnement dépend avant tout du muscle étudié. Tandis que les terminaisons motrices des muscles des extrémités et du tronc se forment presque uniquement à partir de bourgeons terminaux, dans les muscles de la langue sur lesquels portent les observations de BOEKE, c'est au contraire le bourgeonnement latéral qu'on rencontre dans la plupart des cas.

Les préparations de muscles de Souris et de Cobaye que j'ai étudiées et qui appartiennent aux régions les plus différentes de la musculature m'ont permis de confirmer ces dernières conclusions

sur l'existence des deux modes de bourgeonnement et les variations considérables qu'on observe à cet égard d'un muscle à l'autre.

Ces différences dans le mode de formation des bourgeons neuritiques n'entraînent d'ailleurs que de faibles différences dans la constitution des terminaisons motrices de l'adulte. Très vite, en effet, le bourgeon latéral acquiert des caractères morphologiques superposables à ceux du bourgeon terminal et, de sessile qu'il était au début de sa formation, il ne tarde pas à devenir pédiculé comme le bourgeon terminal.

S'il ne paraît pas subsister de divergence notable entre les auteurs au sujet des premiers changements de l'appareil neuro-fibrillaire qui annoncent la formation d'une terminaison motrice, en revanche, le mécanisme par lequel s'effectue la jonction du neurite et de la fibre musculaire reste aujourd'hui encore l'objet des hypothèses les plus contradictoires. Une première question partage les auteurs : au moment où le bourgeon nerveux aborde la fibre musculaire, existe-t-il ou non des noyaux au niveau du point de contact de cette fibre avec le neurite ?

Dès 1869, KRAUSE admet à la suite de recherches sur les muscles oculaires d'embryons de Lapin que les premières ébauches de plaques motrices sont formées d'amas nucléaires, disposés à l'extérieur du sarcolemme, et qui préexisteraient à la jonction des fibres nerveuses et des fibres musculaires ; mais, chez KRAUSE, ainsi d'ailleurs que chez CALBERLA, LAWDOWSKI, MITROPHANOW, TRINCHESE et MAYS, dont les recherches sont antérieures à l'emploi des procédés de coloration neurofibrillaire, les conclusions apparaissent entachées d'erreurs d'interprétation trop graves pour qu'il soit actuellement utile de les discuter.

Du travail très approfondi que GALEOTTI et LEVI (1895) ont publié sur la régénération des terminaisons nerveuses de la queue du Lézard, on devrait pouvoir tirer, concernant le mécanisme de la jonction myo-neurale, de précieuses indications ; malheureusement, l'usage exclusif qu'ont fait ces deux auteurs de la méthode au chlorure d'or, dont TELLO (1906) a montré les dangers, et, d'autre part, l'interprétation polygénétique qu'ils donnent du développement de la fibre nerveuse limitent beaucoup la portée de leurs conclusions.

POUR GALEOTTI et LEVI, la jonction des fibres nerveuses et musculaires serait précédée d'une phase de « préparation » de la fibre

musculaire (« Vorbereitung der Muskelfaser, um die Nervenelemente aufzunehmen »), aboutissant à la formation d'un amas nucléaire par multiplication de noyaux marginaux (Randkerne), liés au sarcolemme et dont ils n'ont pu préciser la nature exacte.

Pour LONDON et PESKER (1906), dont l'étude, malheureusement trop sommaire, porte sur des embryons de Souris, il n'est plus question d'une préparation de la fibre musculaire, ni d'amas de noyaux, mais ces auteurs signalent que les bourgeons nerveux abordent les fibres musculaires dans la région d'un noyau (« um sich einem Muskelbündel in Kerngebiete anzulagen »).

C'est à cette dernière conclusion, contestée d'ailleurs par BOEKE (1909), que se rallie TELLO ; il la confirme très clairement dans son travail sur l'histogénèse (1917), en indiquant qu'on observe la présence d'un noyau en chacun des points où une fibre nerveuse touche les fibres musculaires (« einen Kern an allen jenen Orten an welchem eine Nervenfasern berührt »).

Enfin, plus récemment, IWANAGA (1925), qui ne paraît pas avoir eu connaissance des importants travaux de TELLO sur la formation et la régénération des plaques motrices, nie toute accumulation préparatoire de noyaux et n'admet la présence au point de contact du neurite et de la fibre musculaire que des seuls noyaux schwanniens, apportés par la fibre nerveuse elle-même.

Pour préciser ce point particulier de la formation des terminaisons motrices, je me suis surtout adressé aux muscles d'embryons de Cobaye de 70 à 80 millimètres et au peaucier dorsal d'embryons de Souris de 18 à 22 millimètres. La situation des nerfs moteurs à la face profonde de ce dernier muscle, formé d'une seule couche de fibres disposées en palissade, se prête particulièrement bien à l'étude des premiers rapports qui s'établissent entre les fibres nerveuses et les fibres musculaires.

Dans les préparations de muscles striés où se constituent les premières ébauches de terminaisons motrices, j'ai toujours constaté la présence d'au moins un noyau au point de contact d'un bourgeon neuritique et d'une fibre musculaire.

Je dois cependant ajouter que sur les muscles dont je me suis servi et qui étaient généralement des muscles du tronc, je n'ai que rarement observé la présence d'un noyau unique au point de jonction des fibres musculaires et nerveuses ; aux tout premiers stades de la formation des terminaisons motrices, c'est habituellement deux

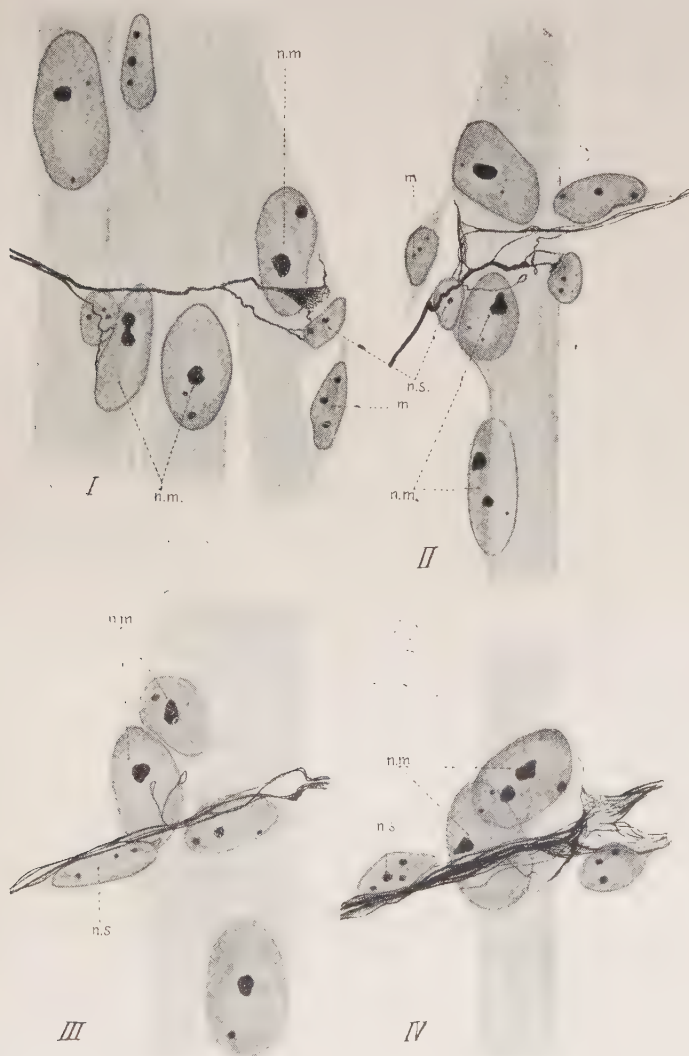


Fig. 18. — Terminaisons motrices embryonnaires. Embryon de Souris de 22 mm. Muscle peaucier dorsal séparé du tégument par clivage. Méthode de Bielschowsky. Gross. $\times 1.000$. — *m.*, Eléments mésenchymateux ; *n. m.*, noyaux musculaires ; *n. s.*, noyaux schwanniens. — Dans le dessin I (termination de droite) et dans le dessin III, les amas nucléaires sont vus de profil et, dans chacun d'eux, un des noyaux musculaires se trouve masqué par les autres.

noyaux qu'on observe au voisinage du bourgeon neuritique (fig. 18, I et fig. 19). Ces deux noyaux sont de taille, de structure et de colorabilité très différentes. Par suite de leur différence de colorabilité, ils ne se détachent pas toujours l'un et l'autre aussi nettement sur la même préparation ; ce fait explique peut-être que l'un des deux puisse passer inaperçu et que TELLO ne mentionne à ces stades qu'une sorte de noyaux.

De ces deux noyaux, l'un est toujours de nature musculaire, ainsi qu'on le constate aisément dans les préparations où une argen-

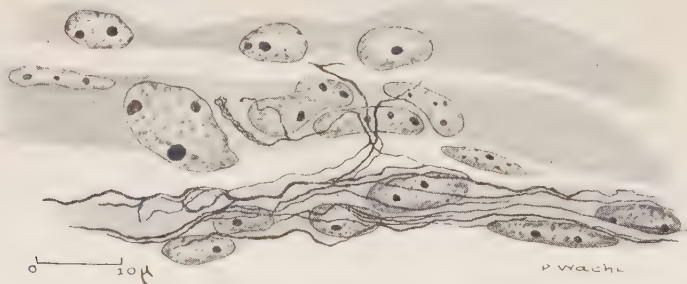


Fig. 19. — Terminaisons motrices embryonnaires. Embryon de Cobaye de 70 mm. Muscle des gouttières vertébrales lombaires. — Des deux terminaisons motrices figurées dans ce dessin, l'une, au niveau de la fibre musculaire inférieure, est vue de face ; par sa taille et l'aspect de ses nucléoles, le noyau musculaire situé au voisinage immédiat de l'extrémité renflée du neurite, paraît être sur le point de se diviser. L'autre terminaison motrice est vue de profil ; les noyaux musculaires sont au nombre de deux, disposés de part et d'autre de l'extrémité du neurite.

Dans l'angle que forment les deux terminaisons nerveuses, on aperçoit un noyau schwannien ; allongé et étranglé, ce noyau semble être en cours de division (les deux noyaux voisins qui, dans le dessin, paraissent également accolés aux neurites, ne sont pas en réalité situés dans le même plan qu'eux et sont manifestement de nature conjonctive). — Méthode de Bielschowsky ; carmalum.

tation un peu poussée fait ressortir les nucléoles de manière extrêmement nette et donne au sarcoplasme une teinte grisâtre qui permet d'en délimiter les contours. Les noyaux musculaires se distinguent, en effet, des autres noyaux par de gros nucléoles dont l'argentophilie extrême contraste avec la faible colorabilité du reste du noyau, souvent aussi par leur taille qui peut être beaucoup plus forte que celle des autres noyaux ; mais, on reconnaît plus sûrement encore leur nature musculaire à la déformation de la fibre

qu'ils déterminent en soulevant sa membrane propre, comme le font plus ou moins tous les noyaux musculaires lorsqu'ils ont effectué leur migration à la surface de la fibre.

La présence constante d'un noyau musculaire au point de jonction des neurites avec les fibres musculaires, alors que les noyaux de ces fibres sont souvent séparés les uns des autres par d'assez longs intervalles, ne peut être expliquée par de simples coïncidences ; elle permet de conclure, comme l'a fait TELLO pour la régénération des plaques motrices, à l'existence probable d'un tactisme orientant la croissance des neurites vers les noyaux des fibres musculaires.

Quant à l'autre noyau qu'on trouve aussi généralement au voisinage d'un bourgeon neuritique, et dont TELLO ne fait pas mention, il présente la disposition, la structure et la colorabilité des noyaux schwanniens, échelonnés à cette phase du développement sur toute la longueur des neurites moteurs. De taille sensiblement moindre que celle des noyaux musculaires et beaucoup plus colorable qu'eux, avec des nucléoles habituellement plus petits, ce noyau est par surcroît entouré d'un cytoplasme très peu chromophile qui forme autour de lui une sorte de halo clair tout à fait caractéristique, qu'on aperçoit surtout par contraste dans des préparations fortement colorées. Il occupe de plus à l'extrémité du neurite une situation particulière qui suffirait à le distinguer des autres noyaux : alors que le noyau musculaire se trouve situé au delà et en regard de l'extrémité du neurite, le noyau schwannien est toujours accolé à sa partie subterminale ; en outre, lorsque le bourgeon nerveux se termine, comme c'est souvent le cas, par un crochet, ce noyau en occupe généralement la concavité (Pl. VII, fig. I, II, V).

Dans cette première expansion que la fibre nerveuse envoie vers la fibre musculaire, on retrouve donc l'association neuro-schwannienne qui domine la structure de tout le système nerveux périphérique.

Il peut arriver, notamment dans le cas d'un bourgeonnement latéral du neurite, qu'on ne trouve qu'un seul noyau, le noyau musculaire, au voisinage immédiat du bourgeon nerveux ; cette disposition semble assez rare, mais, de toutes façons, pas plus pour le bourgeon nerveux que pour les fibres exploratrices dont il a été question plus haut, on ne doit se hâter, devant l'absence de noyaux schwanniens, de conclure à l'absence totale de gaine de Schwann ; ce syncytium peut, en effet, présenter, comme l'a montré NAGEOTTE

au niveau d'autres expansions nerveuses, des prolongements anucléés d'une extrême longueur et d'une extrême minceur. D'ailleurs, s'ils ne se trouvent pas accolés au bourgeon nerveux dès sa formation, les noyaux schwanniens n'en sont cependant jamais très éloignés à cette phase du développement, et ils ne tardent pas à l'atteindre.

B. — Les réactions locales de la fibre musculaire. — Le premier effet notable qu'entraîne l'affrontement de l'expansion nerveuse et

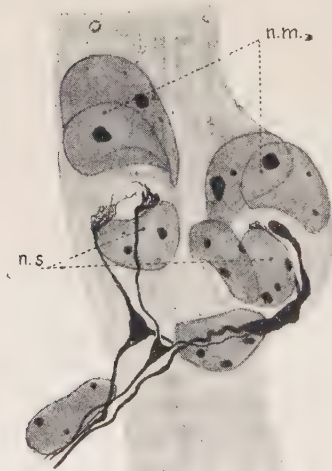


Fig. 20. — Terminaisons motrices embryonnaires. Embryon de Cobaye de 80 mm. Muscle grand dorsal. Méthode de Gros; hémateine. Gross. $\times 1.200$. — *n. m.*, noyaux musculaires; *n. s.*, noyaux schwanniens.

de la fibre musculaire, c'est en général une augmentation de volume du noyau musculaire qui se trouve au niveau de leur point de contact (fig. 19). L'hypertrophie du noyau musculaire s'accompagne d'une hypertrophie de son nucléole, bientôt suivie de l'étranglement et de la bipartition de ce nucléole. Cette première réaction locale de la fibre musculaire aboutit à une division du noyau musculaire, suivie de toute une série de divisions nucléaires analogues et d'une accumulation correspondante de sarcoplasme (Pl. VII; fig. 18; fig. 20; fig. 21; fig. 23). TELLO note déjà ces divisions nucléaires, mais il ne sépare point la multiplication réactionnelle des noyaux musculaires de celle des noyaux schwanniens, liée, comme nous le verrons plus loin, à la croissance de l'expansion nerveuse.

Pour ce qui est des noyaux musculaires, situés au point de jonction des fibres musculaires et des bourgeons nerveux, les aspects qu'ils présentent au cours de leur multiplication imposent l'idée de divisions directes. Ces divisions sont généralement précédées, comme la première, d'une division nucléolaire, et paraissent en tous points comparables aux amitoses qu'a décrites NAVILLE (1922), au cours de l'histogénèse musculaire des Batraciens Anoures.

Sur des préparations de muscles traités par la méthode de Bielschowsky-Gros, les nucléoles des noyaux musculaires apparaissent avec une extraordinaire netteté et il n'est pas difficile de trouver au voisinage des bourgeons nerveux les aspects caractéristiques d'une bipartition nucléolaire, tels que l'allongement et l'étrangement (fig. 18, I) de certains nucléoles. Ce qu'on trouve le plus fréquemment dans ces noyaux musculaires en voie de division, ce sont des nucléoles hypertrophiés, qui dépassent en volume ceux de tous les autres noyaux de la fibre (Pl. VII). Cette hypertrophie des nucléoles, qui prélude sans doute à leur division, peut être à ce point marquée qu'elle permet quelquefois à elle seule le repérage des zones d'innervation motrice d'un muscle embryonnaire.

La multiplication des noyaux musculaires s'accompagne d'une accumulation notable de sarcoplasme. Ce sarcoplasme, qu'on ne trouve d'ordinaire qu'en très petite quantité autour des noyaux musculaires isolés, ne se colore que très faiblement par les colorants cytoplasmiques usuels, ainsi que par les méthodes d'imprégnation argentique de Cajal et de Bielschowsky ; mais, au point de jonction des fibres musculaires embryonnaires et des neurites, ce sarcoplasme se présente souvent en une couche relativement épaisse, et acquiert sous cette épaisseur, après traitement par la méthode de Bielschowsky, une coloration grisâtre ; cette coloration permet d'apercevoir les contours de la saillie que forme le sarcoplasme à la surface de la fibre musculaire (fig. 21).

Il existe d'autres zones de la fibre musculaire embryonnaire où les noyaux se multiplient activement et où la masse du sarcoplasme s'accroît avec rapidité ; ce sont les zones subterminales où siègent ces groupes de noyaux dont il a été souvent question dans la première partie (fig. 8 ; fig. 12 ; Pl. V, fig. I). Les groupes nucléaires subterminaux marquent, comme nous l'avons vu, les niveaux où la fibre s'accroît en longueur ; les noyaux qui les forment offrent, comme ceux qui se multiplient au contact des bourgeons nerveux, tous les caractères de noyaux en voie de division directe et l'on y trouve les mêmes images d'hypertrophie et de bipartition nucléolaires.

Quant aux autres noyaux musculaires qui ne sont situés ni dans les zones subterminales de la fibre embryonnaire, ni dans les zones d'innervation motrice, ils se multiplient également au fur et à mesure que s'accroît le diamètre de la fibre, quoique moins acti-

vement sans doute qu'aux niveaux où s'allonge la fibre, et cette multiplication nucléaire s'accompagne aussi d'un accroissement du sarcoplasme.

Mais, la multiplication réactionnelle des noyaux musculaires au contact des bourgeons de fibres nerveuses motrices diffère à certains

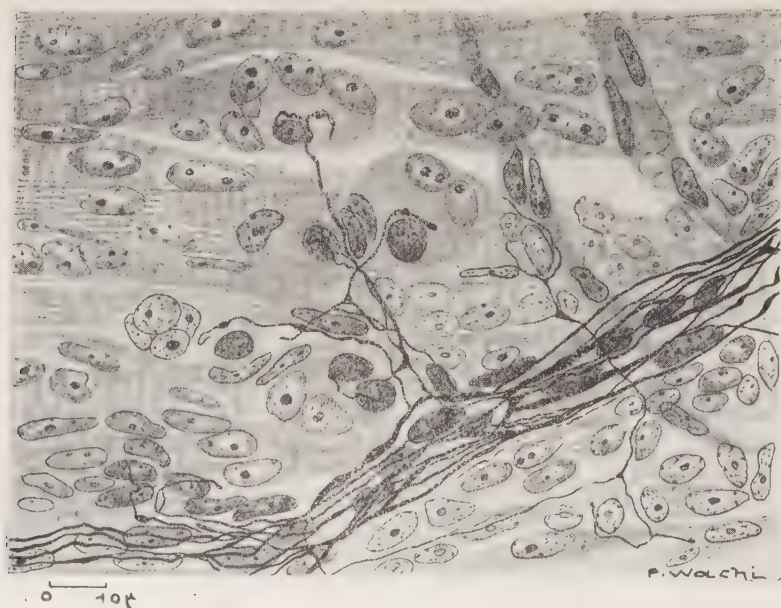


Fig. 21. — Terminaisons motrices embryonnaires. Embryon de Cobaye de 80 mm. Muscle grand dorsal. — Des cinq terminaisons motrices figurées ci-dessus, quatre sont complètes, mais la cinquième, située au milieu des précédentes, a été sectionnée par le rasoir du microtome et n'est représentée dans cette coupe que par une partie seulement de ses noyaux et de son sarcoplasme. — Méthode de Bielschowsky; carmalum.

égards de la multiplication nucléaire qu'on observe dans l'accroissement en longueur et en largeur de la fibre. Alors que dans cet accroissement, les noyaux musculaires tendent toujours à s'écarter les uns des autres comme s'ils se repoussaient mutuellement, les noyaux des zones de jonction myo-neurale restent au contraire groupés au voisinage immédiat du bourgeon nerveux. Dans l'accroissement en longueur qui se poursuit pendant toute la durée du développement musculaire, les noyaux des zones subterminales

d'une fibre se multiplient rapidement et continuellement ; ils s'isolent lorsque s'est achevée la division qui leur a donné naissance. Il en est de même pour la multiplication nucléaire qui accompagne l'accroissement en largeur de la fibre : les deux noyaux qui résultent de chaque division s'écartent l'un de l'autre et l'on aboutit ainsi à la distribution des noyaux musculaires de l'adulte qui sont généralement isolés et à peu près équidistants. On ne constate rien de semblable pour les noyaux musculaires des zones de jonction myo-neurale. Tout se passe donc comme si la présence du bourgeon neuro-schwannien annihilait cette tendance à s'éloigner les uns des autres que les noyaux musculaires manifestent partout ailleurs.

Il existe encore une autre différence entre les réactions locales des fibres musculaires, dans les zones de jonction myo-neurale, et les phénomènes qui marquent leur croissance ; c'est que ces réactions ne s'accompagnent pas d'une formation de substance myofibrillaire. Dans la croissance en longueur d'une fibre, les myofibrilles s'allongent ; elles se multiplient dans la croissance en largeur ; mais il semble que ces myofibrilles restent tout à fait en dehors des phénomènes réactionnels qui aboutissent à la formation d'une petite tumeur sarcoplasmique.

Alors que, dans la croissance en longueur et en largeur de la fibre musculaire, la multiplication des noyaux musculaires et l'accroissement du sarcoplasme vont toujours de pair avec une myofibrillogénèse active, on ne voit rien, au niveau de la jonction myo-neurale, qui puisse donner à penser que les myofibrilles participent de manière quelconque aux réactions locales de la fibre musculaire.

C. — *La croissance de l'expansion neuro-schwannienne.* — Tandis que se constitue sous son influence un amas de sarcoplasme et de noyaux musculaires, l'expansion neuro-schwannienne poursuit sa croissance.

Cette croissance est marquée, dès le début, par deux faits principaux. On assiste d'une part aux premières phases du développement de l'arborisation terminale du neurite et d'autre part à l'accroissement du nombre des noyaux schwanniens qui l'accompagnent (fig. 20 ; fig. 21 ; fig. 23 ; fig. 24).

Je ne reviendrai pas ici sur le développement de la terminaison nerveuse, que BOEKE et TELLO ont minutieusement décrit, du moins en ce qui concerne l'appareil neurofibrillaire.

Pour ce qui est des noyaux schwanniens, la question se pose de savoir si le nombre de ceux qui siègent à l'extrémité du neurite s'accroît par divisions successives à partir du premier noyau, parvenu à ce niveau en cheminant le long du neurite, ou s'ils proviennent tous comme ce premier noyau d'une simple migration, ou encore si ces deux modes, par division et par migration, ne se combinent pas au cours du développement de la terminaison motrice. Aucune observation ne me permet pour l'instant d'apporter à cette question une réponse vraiment satisfaisante. Les noyaux schwanniens qui accompagnent les rameaux terminaux du neurite sont d'ailleurs peu nombreux ; pendant assez longtemps, on n'en compte guère plus de deux ou trois, pour un nombre de noyaux musculaires souvent double, et ce chiffre n'augmente d'ordinaire que dans les phases tardives du développement musculaire, où la terminaison nerveuse acquiert sa forme et sa taille définitives.

L'accroissement de volume de l'expansion neuro-schwannienne se traduit par une déformation, souvent très marquée, des noyaux musculaires avec lesquels elle se trouve en rapport. L'aplatissement que présente généralement le premier noyau musculaire du côté de la terminaison nerveuse témoigne de la pression que la massue nerveuse exerce déjà sur lui à ce stade (fig. 19). Cette pression s'accroît encore après la division du premier noyau musculaire, comme le montre souvent la forme des noyaux musculaires (fig. 20 ; Pl. VII, fig. III) et la disposition qu'ils affectent autour de l'expansion neuro-schwannienne.

D. — *L'éminence primitive.* — Au moment où s'établit la jonction de la fibre musculaire et de la fibre nerveuse, la fibre musculaire est encore, relativement aux dimensions qu'elle présente chez l'adulte, extrêmement grêle ; ses myofibrilles sont peu nombreuses et elle n'offre à la terminaison motrice qu'une base d'implantation très étroite d'où débordent plus ou moins cytoplasme et noyaux. Il en résulte que, dans les muscles d'embryons, les terminaisons motrices saillent d'ordinaire assez fortement au-dessus des myofibrilles et méritent vraiment le nom d' « éminences ».

Au fur et à mesure que le calibre de la fibre augmente, la terminaison motrice s'élargit et, de fortement bombée qu'elle était au stade de l' « éminence primitive », devient progressivement l'élevure

à pentes très douces que ROUGET a décrite, chez l'adulte, sous le nom de « plaque terminale ».

L'éminence primitive diffère de la plaque terminale par deux caractères principaux : d'une part, on ne trouve pas encore à son niveau de véritable ramure nerveuse et, d'autre part, la sole, qui semble former dans la terminaison motrice de l'adulte une seule et même masse, se montre partagée dans l'éminence primitive en deux portions nettement distinctes (fig. 22 ; fig. 23 ; fig. 24 ; fig. 30, I).

BOEKE et TELLO ont déjà décrit les aspects que présente la terminaison du neurite dans la phase du développement qui suit immédiatement l'établissement d'une jonction myo-neurale ; je ne m'attarderai donc pas sur ce point. Qu'il s'agisse d'une terminaison formée par bourgeonnement terminal ou par bourgeonnement latéral, la marche des phénomènes est sensiblement la même et c'est généralement au moment où s'achève la première division du noyau musculaire que s'ébauchent les premiers rameaux de l'arborisation nerveuse terminale.

Il faut ajouter, en ce qui concerne la terminaison nerveuse de l'éminence primitive, que ses branches ne sont pas toujours disposées, comme celles de la ramure nerveuse d'une plaque motrice, dans un même plan, et qu'elles s'incurvent souvent en formant autour des noyaux schwanniens une anse de très forte courbure.

Pour ce qui est des éléments nucléés de l'éminence primitive, j'ai montré précédemment qu'ils proviennent pour une part d'une accumulation de noyaux et de cytoplasme d'origine musculaire, et que le reste est formé d'éléments schwanniens, qui accompagnent l'expansion nerveuse.



Fig. 22. — Terminaison motrice embryonnaire au stade de l'éminence primitive. Muscle grand oblique de l'abdomen d'un embryon de Cobaye de 80 mm. — Méthode de Bielschowsky. Gross. $\times 1.000$.

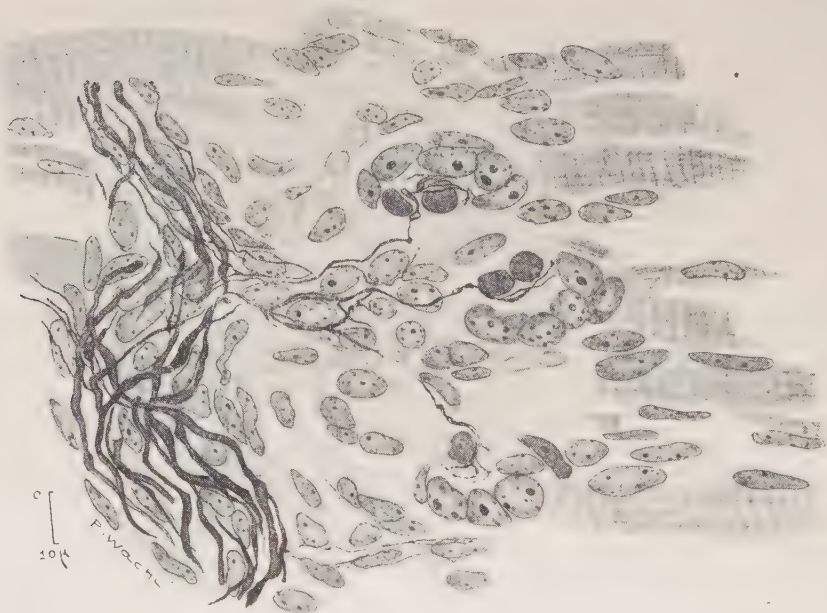


Fig. 23. — Terminaisons motrices embryonnaires au stade de l'éminence primitive. Embryon de Cobaye de 80 mm. Muscle grand dorsal. Méthode de Bielschowsky; carmalum (Voir la microphotographie des deux terminaisons motrices inférieures Pl. VII, fig. IV).

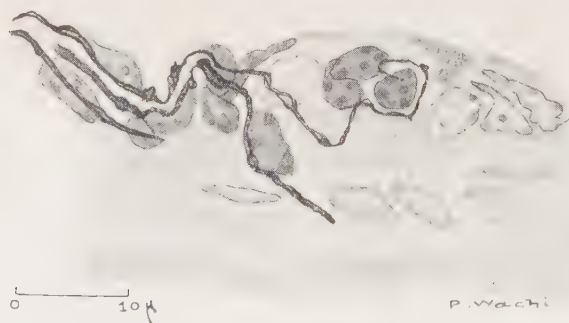


Fig. 24. — Terminaison motrice de Cobaye nouveau-né, vue de profil. Muscle grand oblique de l'abdomen. — L'absence d'une véritable ramure nerveuse et le mode de groupement des noyaux schwanniens (très fortement colorés), rattachent cette terminaison au type éminence primitive, ce qui est d'ailleurs assez rare chez le Cobaye nouveau-né dont les terminaisons motrices sont en général parvenues à un stade de développement plus avancé. — Méthode de Bielschowsky; hémateïne.

La portion d'origine musculaire fait corps avec la fibre musculaire ; elle est formée d'un amas de substance granuleuse et de grands noyaux clairs, souvent centrés par un très gros nucléole. Cette portion est généralement disposée en fer à cheval (fig. 23) ou en couronne autour de l'expansion neuro-schwannienne, mais cette règle comporte beaucoup d'exceptions. Le mode de groupement des noyaux d'origine musculaire dans l'éminence primitive dépend, en effet, dans une large mesure, de la disposition que présentaient, relativement au neurite, les deux noyaux issus de la première division ; si ces deux noyaux se trouvaient placés, comme on le voit quelquefois (Pl. VII, fig. V ; fig. 20) d'un même côté du bourgeon nerveux, les noyaux qui résultent des divisions ultérieures, au lieu d'entourer l'expansion neuro-schwannienne, s'accumulent aussi d'un même côté de la terminaison nerveuse (Pl. VII, fig. VI ; fig. 22).

Les noyaux schwanniens de l'éminence primitive contrastent par leur aspect granuleux et leur petite taille avec les noyaux d'origine musculaire ; ils en diffèrent aussi par leur très grande colorabilité : les noyaux schwanniens se colorent intensément par le carmalum et par l'hémalum ; l'hématoxyline au fer les montre très sidérophiles et, si l'on s'attache à colorer fortement les noyaux de la terminaison motrice par une imprégnation argentique, on voit les noyaux schwanniens prendre une teinte foncée alors que les noyaux d'origine musculaire, à l'exception de leurs nucléoles, restent encore très clairs.

Les éléments schwanniens forment avec les branches de la terminaison nerveuse, qui les enlacent, une sorte de corpuscule. Ce corpuscule s'emboîte comme un condyle dans l'autre portion concave de la sole ; la légère différence de coloration qui existe généralement, après imprégnation argentique, entre la substance granuleuse du corpuscule et celle de la portion musculaire permet souvent d'apercevoir avec netteté la limite qui les sépare. Cette ligne de démarcation qui partage la sole en deux territoires est rendue encore beaucoup plus nette par la disposition des branches terminales du neurite à la surface des éléments schwanniens. La forme des noyaux de la portion musculaire, refoulés par la croissance de l'expansion neuro-schwannienne, souligne aussi très souvent cette dualité de constitution de la sole au stade de l'éminence primitive.

En dehors des deux portions nucléées que je viens de décrire et qui comprennent les éléments les plus constants d'une terminaison

motrice, on note assez souvent à la surface de l'éminence primitive un ou deux noyaux allongés, granuleux et très chromophiles, qui ne répondent à aucun des types nucléaires dont il a été question jusqu'à maintenant. Ces noyaux sont par leur aspect tout à fait comparables à ceux qu'on observe déjà le long des neurites et qui deviendront les noyaux de la gaine de Henle (fig. 30, I). Il s'agit manifestement d'éléments de nature conjonctive; ils s'appliquent à la surface de la sole, souvent d'ailleurs au niveau de la portion d'origine musculaire. Ce sont ces noyaux qu'on trouve liés chez l'adulte à la membrane de revêtement de la plaque motrice et que RANVIER a décrits sous le nom de noyaux vaginaux.

E. — *La plaque motrice.* — Nous avons vu précédemment que la base d'implantation de la terminaison motrice s'élargit au fur et à mesure que s'accroît le calibre de la fibre musculaire. La plaque motrice est, en effet, beaucoup plus large que l'éminence primitive et, comme à ces deux stades de son développement la terminaison motrice reste à peu près de même hauteur, la terminaison motrice paraît, chez l'adulte, malgré l'accroissement notable de son volume global, beaucoup plus plate que chez l'embryon.

Il faut noter que dans les phases tardives du développement musculaire où la myofibrillogénèse devient si active, l'accroissement de la terminaison motrice est incomparablement moins rapide que celui de la fibre musculaire; de cette différence dans le rythme de leur croissance résultent des variations importantes du rapport de leurs volumes respectifs. Le rapport du volume de la terminaison motrice à celui de la fibre musculaire diminue, en effet, énormément au cours du développement musculaire ⁽¹⁾.

Aux modifications de forme et de volume que subit l'ensemble de la terminaison motrice en passant du stade éminence primitive au stade plaque motrice, s'ajoutent aussi de profondes modifications

(1) La diminution de ce rapport entraîne une diminution importante du nombre des terminaisons motrices que contient le muscle par unité de poids. Ce nombre est par conséquent beaucoup plus élevé chez les jeunes animaux que chez l'adulte, ce qui fournit une explication plausible des chiffres très élevés du taux de la cholinestérase, obtenus par NACHMANSOHN (1938) pour les muscles striés d'embryons de Mammifères: la cholinestérase du muscle strié se trouvant en majeure partie distribuée au voisinage des terminaisons motrices, son taux moyen dans le muscle dépendrait avant tout du nombre des terminaisons motrices par unité de poids.



Fig. 25. — Les ramifications intramusculaires du nerf moteur. Coupe pratiquée dans la zone d'innervation motrice du muscle jumeau interne d'un Cobaye nouveau-né. Méthode de Bielschowsky (microphotographie non retouchée). Gross. $\times 87$.

A un plus fort grossissement, on voit que les derniers rameaux de l'arbre nerveux se terminent par un petit bouquet de fibres nerveuses, dont chacune gagne isolément une fibre musculaire.

Bien qu'elles soient déjà innervées, les fibres musculaires du nouveau-né sont encore loin d'avoir acquis leur calibre définitif; on en compte, de ce fait, par champ microscopique, un nombre beaucoup plus grand chez le nouveau-né que chez l'adulte. C'est ce qui explique que les rameaux du nerf moteur apparaissent ici beaucoup plus nombreux que dans des coupes correspondantes du muscle de l'adulte.

de structure, qui se trouvent liées au développement de la ramure nerveuse.

Dans l'éminence primitive, les branches terminales du neurite se

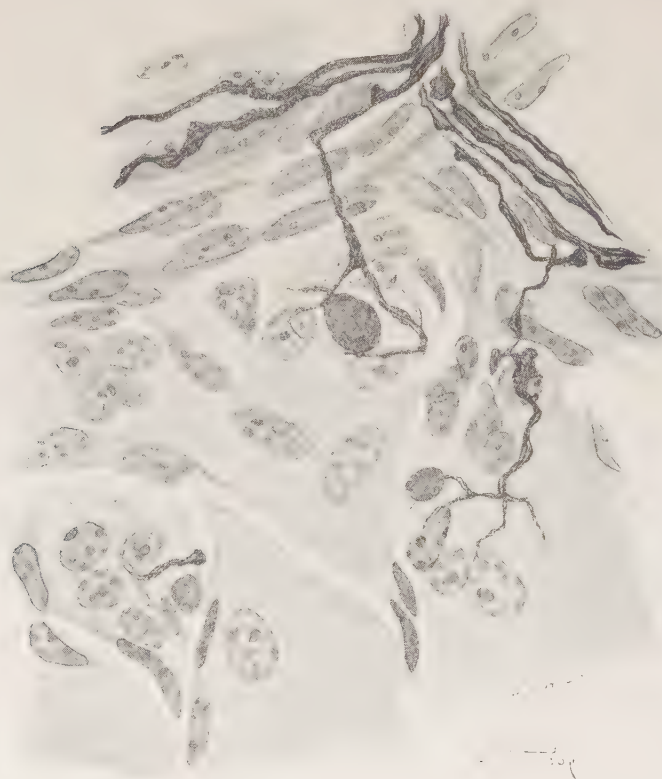


Fig. 26. — Plaques motrices d'un Cobaye âgé de un mois. Muscle jumeau interne. — Au niveau de chacune des deux plaques motrices de droite, on aperçoit un noyau plus sombre; ces noyaux, liés à la membrane qui revêt la plaque motrice ou télolème, sont des « noyaux vaginaux ». Méthode de Bielschowsky; hémateïne.

trouvent disposées autour des éléments schwanniens et séparent en quelque sorte l'une de l'autre les deux portions, schwannienne et musculaire, de la sole; mais, dans leur développement ultérieur (fig. 26; Pl. IX, fig. I), ces mêmes branches pénètrent profondément à l'intérieur de la portion musculaire et y entraînent des éléments schwanniens. Il en résulte un tel enchevêtrement des cyto-

plasmes et des noyaux qu'il n'a pas été possible, du moins jusqu'à maintenant, de discerner dans les terminaisons motrices de l'adulte (fig. 27 et fig. 28) une limite précise séparant les deux substances granuleuses, d'origines différentes, qui entrent dans la composition de la sole.

Seuls les noyaux, qui continuent de présenter certains des caractères distinctifs que j'ai énumérés précédemment, témoignent encore de la dualité constitutionnelle de la sole.

Je reviendrai un peu plus loin sur les problèmes que posent les noyaux de la plaque motrice; je me bornerai pour l'instant à indiquer que ces noyaux proviennent

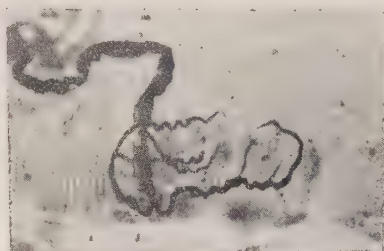


Fig. 27. — Plaque motrice d'un Cobaye adulte. Muscle jumeau interne. Méthode de Bielschowsky. Gross. $\times 450$ (microphotographie non retouchée).



Fig. 28. — Plaque motrice d'un Cobaye adulte. Muscle jumeau interne. Méthode de Bielschowsky.

tous de la multiplication des noyaux de l'éminence primitive. Leur nombre est très variable d'une plaque motrice à l'autre et semble

lié dans une certaine mesure, aussi bien pour les noyaux d'origine musculaire que pour les noyaux de nature schwannienne, au nombre des rameaux secondaires de l'arborisation nerveuse terminale.

F. — *Parallèle entre la formation des terminaisons motrices et celle des fuseaux neuro-musculaires.* — Bien qu'il ne soit pas dans mes intentions de décrire ici les divers stades de développement des fuseaux neuro-musculaires, déjà étudiés de manière approfondie par SUTTON (1915), sur les muscles de l'œil du Porc, et par TELLO (1917) chez l'embryon de Poulet, il me paraît intéressant de souligner dans ce travail les analogies et les différences qui existent entre la formation des fuseaux et celle des terminaisons motrices.

Dans le cas des fuseaux comme dans le cas des terminaisons motrices, la zone de jonction myo-neurale est caractérisée par une accumulation de substance granuleuse et de noyaux au niveau des extrémités ramifiées de fibres nerveuses.

TELLO a montré que, sous l'influence des fibres sensibles d'origine spinale qui pénètrent dans une ébauche musculaire, les noyaux de certaines fibres musculaires embryonnaires se multiplient activement; ainsi se forment au voisinage des extrémités des fibres nerveuses ces amas nucléaires importants, qui permettent, chez l'adulte comme chez l'embryon, de déceler très rapidement les fuseaux dans une préparation musculaire.

Je me suis attaché à retrouver chez le Cobaye et chez la Souris les aspects décrits par TELLO chez l'embryon de Poulet. Les fuseaux dont j'ai plus particulièrement étudié le développement sont ceux du muscle grand oblique de l'abdomen du Cobaye. Il s'agit de fuseaux plurifasciculaires de type absolument classique (Pl. VIII et Pl. IX, fig. II, III et IV), avec fibres sensibles disposées en spirale autour du faisceau de WEISMANN, à l'intérieur d'une cavité close, remplie de liquide et bien limitée par une capsule conjonctive.

Les observations que j'ai pu faire sur ce matériel corroborent pleinement les conclusions de TELLO concernant la formation d'amas nucléaires d'origine musculaire au point de contact des terminaisons nerveuses sensibles et des fibres musculaires embryonnaires. Dans la portion des myotubes qui se trouvent en rapport avec les fibres sensibles, les noyaux axiaux se multiplient, en effet, beaucoup plus activement qu'en tous les autres points de ces myo-

tubes et donnent naissance à des amas nucléaires allongés, présentant en leur milieu une largeur maxima et s'amincissant à leurs extrémités, où ils se continuent avec des noyaux axiaux, espacés comme dans un myotube normal.

Les aspects que présentent les noyaux musculaires au niveau de ces amas, pendant le développement embryonnaire, sont tout à fait comparables à ceux que j'ai décrits dans l'éminence primitive et dans les zones d'accroissement en longueur des fibres musculaires; ils imposent ici aussi l'idée d'une division directe des noyaux.

Comme dans le cas des terminaisons motrices, les noyaux qui résultent de ces divisions restent groupés et ne manifestent pas cette tendance à s'écarter les uns des autres que l'on observe dans toutes les divisions de noyaux musculaires liées à la croissance de la fibre. Alors qu'en dehors de la zone de jonction myo-neurale, les noyaux axiaux des fibres fusales se séparent toujours à la fin de la division qui leur a donné naissance et ne trouvent leur position d'équilibre qu'en se plaçant à distance sensiblement égale des deux noyaux voisins, dans la zone de jonction, au contraire, les noyaux soumis à l'influence des fibres sensibles restent étroitement accolés les uns aux autres et forment des amas dont le volume augmente au fur et à mesure que se multiplient les noyaux.

Pour ce qui est des noyaux, les réactions de la fibre musculaire embryonnaire au contact des fibres motrices et des fibres sensibles semblent, en résumé, tout à fait comparables. La seule différence importante qu'on puisse noter entre ces deux réactions nucléaires, c'est qu'elles sont déclenchées à des époques très différentes du développement musculaire, les fibres sensibles abordant les fibres musculaires embryonnaires qui forment le faisceau de WEISMANN lorsqu'elles se trouvent encore à l'état de fibres très grêles, extrêmement pauvres en myofibrilles, alors que les fibres motrices n'entrent en rapport avec les fibres musculaires qu'après la migration de leurs noyaux à la surface d'un faisceau relativement important de myofibrilles.

La multiplication des noyaux musculaires s'accompagne, dans la formation des fuseaux neuro-musculaires comme dans celle des terminaisons motrices, d'un accroissement du sarcoplasme de la zone de jonction, mais il semble que la masse du sarcoplasme ainsi formé, lorsqu'on la rapporte à la masse totale des nouveaux noyaux, soit beaucoup plus faible au niveau des fuseaux qu'au niveau des

terminaisons motrices. Les amas nucléaires d'origine musculaire qui caractérisent le renflement fusale ne contiennent, en effet, qu'une très petite quantité de sarcoplasme, ainsi qu'on peut en juger par la disposition des noyaux qui ne laissent subsister entre eux que de très petits intervalles (Pl. IX, fig. IV).

Les réactions des fibres musculaires au contact des fibres motrices et des fibres sensitives ne diffèrent vraiment qu'en ce qui concerne la myofibrillogénèse et la croissance de ces fibres musculaires.

Nous avons vu précédemment qu'au niveau où s'établit la jonction d'une fibre nerveuse motrice et d'une fibre musculaire, le faisceau de myofibrilles garde jusqu'à la fin du développement le même aspect qu'à tous les autres niveaux de la fibre. Si les fibres motrices exercent une influence quelconque sur la myofibrillogénèse, cette influence s'étend donc à toute la fibre musculaire et ne se manifeste pas avec plus d'intensité au niveau de la zone de jonction que dans le reste de la fibre. Dans la formation des fuseaux, au contraire, les fibres sensitives exercent sur la myofibrillogénèse de la zone de jonction une influence plus marquée qu'en tous les autres points des fibres fusales. A ce niveau, en effet, la myofibrillogénèse se trouve complètement suspendue et les fibres fusales y restent jusqu'à la fin du développement aussi pauvres en substance contractile qu'elles le sont à l'époque où les abordent les fibres sensitives. L'influence des fibres sensitives s'exerce également sur tout le reste de la fibre, mais moins intensément; il ne s'agit d'ailleurs pas seulement, dans cette action générale, d'une inhibition élective de la myofibrillogénèse, mais d'une inhibition de la croissance globale de la fibre musculaire; en dehors de la zone de jonction, l'accroissement du sarcoplasme et la multiplication des noyaux musculaires se trouvent, en effet, tout comme la myofibrillogénèse, considérablement ralentis.

La croissance se poursuivant, quoique très lentement, en dehors de la zone de jonction, les noyaux de la fibre fusale, d'abord axiaux comme dans tous les myotubes, finissent par devenir périphériques; c'est à ce moment que la fibre fusale entre en rapport avec une fibre nerveuse motrice et acquiert une terminaison motrice par un mécanisme identique à celui qui a été décrit précédemment pour les autres fibres musculaires.

Entre la zone de jonction, où la fibre fusale, bourrée de noyaux

(Pl. IX, fig. IV), reste aussi pauvre en myofibrilles qu'au début de sa différenciation, et les autres portions de la fibre, où les noyaux se trouvent disposés à la surface d'un faisceau myofibrillaire, on observe, vers la fin du développement embryonnaire, une zone de transition, où la fibre fusale présente les caractères typiques d'un myotube à noyaux axiaux et à myofibrilles périphériques (Pl. IX, fig. III).

Dans un fuseau en voie de formation, il apparaît très vite d'autres noyaux que les noyaux d'origine musculaire au point de contact des fibres nerveuses et des fibres fusales. Avec les fibres sensitives parviennent, en effet, à la surface des fibres fusales un certain nombre de noyaux de type schwannien, entourés de substance granuleuse. Ces éléments, dont TELLO ne fait pas mention, forment avec les branches terminales des neurites sensitifs une expansion neuro-schwannienne, superposable à celle qu'on observe dans les terminaisons motrices au stade de l'éminence primitive.

Au niveau d'un renflement fusale, la zone de jonction myo-neurale présente donc, comme dans l'éminence primitive, deux portions distinctes, l'une qui répond à l'amas fusiforme des grands noyaux clairs de nature musculaire, et l'autre qui comprend les terminaisons nerveuses et les éléments nucléés de l'expansion neuro-schwannienne.

Ajoutons qu'à la surface de cette expansion neuro-schwannienne s'appliquent des noyaux d'origine mésenchymateuse, comparables à la fois aux noyaux qui formeront la gaine de HENLE des fibres nerveuses et aux noyaux vaginaux des terminaisons motrices.

Contrairement à ce qu'on observe dans le développement des terminaisons motrices, la portion musculaire reste bien délimitée jusque chez l'adulte où les amas régulièrement fusiformes des noyaux musculaires continuent à se détacher avec netteté sur tous les autres éléments du fuseau.

Les diverses observations que je viens de rapporter concernent un fuseau de type classique, contenant plusieurs fibres fusales, mais elles ne sont pas complètement valables pour le fuseau unifasciculaire que Mlle G. PALLOT a récemment décrit (1934) dans les muscles du Chat. Ce fuseau semble être l'équivalent de l'organe décrit beaucoup plus sommairement par KÜHNE en 1863, sur le psoas du Rat, et qui reçut le premier le nom de fuseau (Muskel-Spindel).

En étudiant de manière très approfondie ce fuseau unifasciculaire, Mlle PALLOT a pu établir que la striation de l'unique fibre musculaire ne disparaît pas au niveau du renflement fusel et qu'on observe seulement en ce point de la fibre « une sorte d'étalement et de dispersion des myofibrilles » ainsi que de « fréquentes interruptions du cloisonnement transversal ». A cet égard, le fuseau étudié par Mlle PALLOT présente une différence de constitution extrêmement nette avec les autres fuseaux.

Par ailleurs, dans ce fuseau, les grands noyaux clairs de type musculaire ne forment pas, comme dans les fuseaux étudiés précédemment, d'amas fusiforme nettement distinct de l'expansion neuro-schwannienne ; on trouve à son niveau un enchevêtrement de cytoplasmes et de noyaux, du type musculaire et du type schwannien, très comparable à celui qu'on observe au niveau de la sole d'une plaque motrice.

Par leurs autres caractères, les fuseaux « du type Kühne » s'apparentent néanmoins très nettement aux fuseaux du type classique. Comment expliquer les divergences précédentes ? On peut évidemment supposer que les fibres nerveuses sensitives qui déterminent la formation de ces deux sortes de fuseaux ne sont pas absolument équivalentes. Mais, une autre hypothèse, qui d'ailleurs n'exclut pas nécessairement la précédente, rend, semble-t-il, mieux compte des différences observées : il est possible que les fibres nerveuses des fuseaux « du type Kühne » abordent les fibres musculaires embryonnaires plus tardivement que ne le font les fibres nerveuses des autres fuseaux. Si la jonction myo-neurale s'établit, non pas à l'époque où les fibres musculaires sont encore très pauvres en myofibrilles, comme c'est le cas pour les autres fuseaux, mais beaucoup plus tard, après la margination des noyaux musculaires, comme c'est le cas pour les terminaisons motrices, on comprend alors que l'organe qui résulte de cette jonction soit assez différent des fuseaux ordinaires et que sa structure soit, au contraire, très voisine de celle d'une plaque motrice. Seule l'étude du développement de ces fuseaux de type spécial permettra de savoir ce que vaut cette interprétation.

4. — La signification morphologique de la sole des plaques motrices.

Les terminaisons du nerf dans le muscle strié offrent à l'analyse histologique des difficultés particulières qui tiennent à la diversité et à l'interpénétration de leurs éléments constitutants. C'est ce qui permettait à RANVIER de dire au début de la première leçon qu'il leur a consacrée : « J'aborde maintenant une des questions les plus difficiles et par conséquent les plus discutées de l'histologie ».

Malgré des progrès cytologiques importants concernant l'arborisation terminale du neurite (BOEKE) et le chondriome de la sole (NOËL), un certain nombre de questions relatives à la constitution de la plaque motrice restent encore pendantes. La nature des éléments nucléés qui forment la sole est un des principaux points sur lesquels l'accord n'a pas encore pu s'établir entre les auteurs. Je me propose d'examiner d'abord les diverses interprétations qu'on a données jusqu'à présent de la sole des plaques motrices, et de confronter ensuite chacune d'elles avec les indications générales fournies par l'étude du développement. Sans vouloir entreprendre un historique détaillé des nombreuses recherches qui sont à l'origine de nos connaissances actuelles sur la plaque motrice, j'en rappelle brièvement les principales étapes.

A. — *Les principales étapes des recherches sur la constitution de la sole.*

a) *La découverte des terminaisons motrices.* — Jusqu'en 1840, les histologistes admettaient avec VALENTIN et EMMERT que les nerfs se terminent dans les muscles par des anses, les dernières ramifications nerveuses se rejoignant et se continuant les unes dans les autres. Cette opinion revenait à nier l'existence de véritables terminaisons, ainsi que celle d'une jonction anatomique directe de la fibre nerveuse et de la fibre musculaire.

C'est à DOYÈRE (1840) que l'on doit la première notion d'une terminaison nerveuse assurant l'union intime de la fibre nerveuse et de la fibre musculaire. Mais il s'agissait des terminaisons motrices d'un Invertébré, *Milnesium tardigradum*, pourvu, comme tous les Tardigrades, de fibres musculaires lisses uninucléées, et cette décou-

verte d'un naturaliste, confirmée d'ailleurs dès 1843 par QUATREFAGES sur les muscles d'un Mollusque, *Eolidina paradoxa* (Gastéropode Opisthobranche), n'eut pas tout de suite, chez les histologistes qui étudiaient les muscles striés des Vertébrés, le retentissement qu'elle méritait ; il faut attendre les travaux de WAGNER (1847) sur les muscles striés de la Grenouille pour que soit mise en doute, pour la première fois chez les Vertébrés, la réalité des anses terminales de VALENTIN.

Rodolphe WAGNER fut amené par ses observations sur les terminaisons nerveuses de l'organe électrique de la Torpille à remettre en question le mode de terminaison des nerfs dans les muscles striés des Vertébrés et il montra, sur les muscles hyoïdiens de la Grenouille, que les fibres nerveuses, après s'être divisées dichotomiquement, aboutissent chacune à une fibre musculaire, dont elles traversent le sarcolemme. En 1862, KÜHNE compléta ces observations de WAGNER en établissant que dans les muscles striés de la Grenouille les fibres nerveuses se divisent encore après avoir traversé le sarcolemme et donnent naissance à ce qu'il appelle un « buisson terminal » (Endbusch).

Ce buisson terminal ou buisson de KÜHNE est le premier type d'arborisation nerveuse terminale qu'on ait décrit chez un Vertébré, mais c'est, dans l'ensemble des Vertébrés, une disposition exceptionnelle et ces observations effectuées sur des Batraciens anoures ne valaient ni pour les Reptiles, ni pour les Oiseaux, ni pour les Mammifères.

ROUGET (1862) décrivit, en effet, sur les muscles striés du Lézard gris, *Lacerta agilis* ou *muralis*, un mode de terminaison du nerf moteur très différent de celui qui venait d'être observé chez la Grenouille. Cette terminaison, qu'il retrouva ensuite chez d'autres Reptiles, chez les Oiseaux et chez les Mammifères, consiste en « l'épanouissement de la substance nerveuse centrale du cylindre-axe, qui se met en contact immédiat avec les fibres contractiles du faisceau primitif ». C'est à cet épanouissement que répondait selon lui la plaque de substance granuleuse et nucléée, appliquée contre le faisceau des fibrilles musculaires, et qu'il appela « plaque terminale ».

Pour ROUGET, cette plaque terminale, granuleuse et nucléée, représente dans sa totalité une expansion du cylindraxe revêtu de sa gaine et il ne trouve rien à son niveau qui rappelle la disposi-

tion en buisson décrite chez la Grenouille. C'est KRAUSE (1863) qui découvrit peu après, sur le muscle rétracteur de l'œil du Chat, au sein de la plaque terminale, qu'il appelle d'ailleurs « plaque terminale motrice » (motorische Endplatte), l'existence de deux ou trois fibres pâles provenant de la division du cylindraxe et qu'on pouvait considérer de ce fait comme homologues des branches du buisson de KÜHNE. L'existence des fibres pâles, d'abord contestée, et notamment par KÜHNE en 1863, fut peu après confirmée par les recherches de CONHEIM (1863) qui obtint, au moyen du nitrate d'argent, une image négative des branches terminales du cylindraxe.

A la conception des anses terminales, que HENLE défendait encore dans son « Anatomie Générale », se substitua ainsi en 1863 la notion, valable pour tous les Vertébrés, d'une véritable terminaison du cylindraxe, dont l'extrémité ramifiée entre directement en rapport avec la fibre musculaire.

Si comparables qu'elles restent toujours dans la série des Vertébrés, ces terminaisons motrices peuvent cependant revêtir d'une classe à l'autre des caractères morphologiques assez différents : « buissons de Kühne » dans le cas de Batraciens tels que la Grenouille et la Salamandre, elles présentent le type « plaque motrice » chez les Reptiles, les Oiseaux et les Mammifères. C'est aux recherches relatives à ce dernier type de terminaison que je consacrerai la deuxième partie de cet historique.

b) *Les recherches sur la structure de la sole des plaques motrices.* — Les premières recherches vraiment approfondies sur la structure de la plaque motrice sont celles de KÜHNE (1864-1892) et celles de RANVIER, exposées dans ses leçons sur l'histologie du système nerveux (1878).

Ces auteurs ont étudié, d'une part, la substance granuleuse de la plaque et les noyaux qu'elle contient, l'ensemble de ces éléments répondant à ce que KÜHNE appelle la semelle ou sole (Sohle), et, d'autre part, l'extrémité ramifiée du cylindraxe à laquelle KÜHNE donne le nom de ramure (Geweih) et RANVIER celui d'arborisation terminale. Je n'envisagerai ici que leurs recherches sur la constitution de la sole.

Pour KÜHNE, la sole est formée d'une substance granuleuse contenant un certain nombre de grands noyaux clairs, arrondis ou ovalaires ; elle serait tout entière disposée sous la ramification nerveuse, d'où le nom de semelle ou sole qu'il lui a donné. L'émi-

nence que forment la sole et la ramure à la surface de la fibre musculaire est revêtue d'une membrane qu'il appelle télolomme. Cette membrane comprend selon lui deux feuillets, un feuillet superficiel, l'épilemme, et un feuillet profond, l'endolomme. Entre les deux feuillets du télolomme, KÜHNE décrit des noyaux qui diffèrent par leur structure des noyaux propres de la sole (Sohlenkerne) et qu'il nomme « noyaux du télolomme » (Telolemmkerne). Dans sa description, la membrane qui recouvre la plaque terminale, ou télolomme, prolonge la gaine du nerf et se continue avec le sarcolemme.

RANVIER, dans son étude extrêmement minutieuse des terminaisons motrices du muscle strié, revient sur l'interprétation de KÜHNE et apporte sur la plaque terminale quelques nouvelles et importantes précisions.

Il montre que, contrairement à l'opinion de KÜHNE, « il n'existe pas une couche continue de substance granuleuse revêtant la substance striée dans toute l'étendue de l'éminence et sur la surface externe de laquelle serait appliquée l'arborisation », mais qu'en réalité, « les branches nerveuses sont plongées chacune dans une atmosphère de substance granuleuse » et que « certaines de leurs parties, notamment leurs extrémités, sont en contact presque immédiat avec la substance striée ».

RANVIER affirme aussi, comme KÜHNE, que la plaque terminale est située tout entière sous une membrane qui se continue avec le sarcolemme, mais il précise que la gaine de Henle est la seule des gaines de la fibre nerveuse qui se continue ainsi avec le sarcolemme. Quant à la gaine de Schwann, qu'on observe jusqu'au renflement terminal du dernier segment interannulaire, bien qu'il n'ait pu la suivre à l'intérieur de la plaque motrice, l'étude des noyaux de la sole l'amène cependant à penser qu'elle se continue le long des branches de l'arborisation terminale.

Selon RANVIER, il existe dans l'éminence terminale non pas seulement deux espèces de noyaux, comme l'admet KÜHNE, mais trois espèces.

Les premiers, situés à la face profonde de la membrane qui revêt l'éminence, sont petits, granuleux, de contours irréguliers, colorés fortement par le carmin et en tous points semblables à ceux que présente la gaine de Henle : « je suis convaincu, dit-il, que ces noyaux appartiennent bien à la membrane de l'éminence et qu'ils

correspondent à des cellules analogues à celles de la gaine de Henle » (t. II, p. 307) ; aussi les nomme-t-il noyaux de la gaine ou noyaux vaginaux.

En dessous de ces noyaux qui appartiennent à la membrane de revêtement de la plaque terminale, il note la présence de grands noyaux clairs, ovalaires, présentant un double contour, peu colorés par le carmin et contenant un ou deux nucléoles volumineux ; ces noyaux répondent aux « Sohlenkerne » de KÜHNE, et RANVIER les appelle noyaux fondamentaux.

Enfin, entre les premiers et les seconds, il décrit des noyaux qui se distinguent des noyaux fondamentaux par leur aspect, assez voisin de celui des noyaux vaginaux, mais qui se distinguent également de ces derniers par leurs rapports avec les branches de l'arborisation terminale. Ces noyaux, auxquels il donne le nom de noyaux de l'arborisation, sont en général placés « tout à fait au voisinage des branches de l'arborisation, soit sur les côtés, soit sur leur surface elle-même ».

Alors qu'il admet explicitement l'homologie des noyaux vaginaux avec ceux de la gaine de Henle, il semble qu'il ait hésité à se prononcer catégoriquement sur la nature des noyaux de l'arborisation. Cette assimilation des noyaux de l'arborisation à des noyaux de la gaine de Schwann ressort cependant du texte de Ranvier ; elle est implicitement contenue dans la définition qu'il donne de l'éminence nerveuse (t. II, p. 308) : « organe complexe, formé d'une arborisation, d'une substance granuleuse, de trois espèces de noyaux et dans la constitution duquel entrent encore les expansions de la gaine de Schwann et celle de Henle ».

Un des grands mérites de la description de RANVIER, c'est d'établir une distinction formelle entre la gaine de Schwann et la gaine de Henle au niveau des terminaisons nerveuses. TRINCHESE (1867), dans ses recherches sur le muscle abaisseur de la mâchoire de la Torpille, avait déjà su reconnaître que c'est le tube membraneux décrit par HENLE et auquel RANVIER donna en 1878 le nom de gaine de Henle qui se continue avec le sarcolemme, mais, de tous les auteurs qui ont précédé RANVIER dans l'étude des terminaisons motrices, il est le seul à ne pas confondre la gaine de Schwann et la gaine de Henle sous l'appellation vague de gaine nerveuse. Il suffit notamment de jeter les yeux sur le schéma que KÜHNE donne de la plaque motrice dans son deuxième mémoire de 1864

(Tableau IX, fig. 6) et d'en lire la légende pour acquérir la conviction que cet auteur prend la gaine de Henle pour la gaine de Schwann, aussi bien au niveau de la fibre nerveuse qu'au niveau de la plaque motrice. KÜHNE ignorait à cette époque l'existence des étranglements annulaires et des segments interannulaires de la fibre nerveuse; il n'avait donc aucun moyen de distinguer la gaine de Schwann de la gaine de Henle. Il semble qu'on ne doive voir dans l'épilemme et l'endolemme, qu'il a décrits comme deux feuillets distincts recouvrant la plaque motrice, que le double contour de la membrane unique qui continue la gaine de Henle à la surface de la plaque terminale.

Après les travaux de KÜHNE et de RANVIER, une trentaine d'années s'écoulaient pendant lesquelles l'arborisation nerveuse terminale retient seule l'attention des histologistes qui étudient la plaque motrice, et l'étude de la sole ne fait plus, de ce fait, le moindre progrès avant l'année 1925 où NOËL commence à publier les résultats de ses recherches sur la substance granuleuse des plaques motrices.

Pendant cette longue période où l'étude de la sole resta pendante, de nombreuses recherches furent effectuées sur la terminaison motrice au moyen de divers procédés de coloration des neurofibrilles, soit par imprégnation métallique, soit par injection de bleu de méthylène; parmi ces travaux auxquels on doit une connaissance approfondie de l'appareil neurofibrillaire de la ramure nerveuse, il faut citer ceux de DOGIEL (1890), CAJAL (1904), TELLO (1905), GEMELLI (1906) et plus récemment ceux de BOEKE (1911-1927) qui décrit au niveau de la plaque motrice, d'une part une terminaison sympathique voisine de celle de la fibre motrice d'origine spinale et, d'autre part, un « réseau pérterminal », extrêmement ténu, peu colorable, s'étendant de l'arborisation nerveuse terminale à la substance contractile et d'une signification encore très discutée (1).

Au cours d'études histologiques, histo-physiologiques et anatomo-

(1) Ce réseau « pérterminal », à mailles polygonales, peut être mis en évidence par la méthode de Bielschowsky. BOEKE le considère comme une formation fibrillaire du sarcoplasme, qui assurerait la continuité entre les neurofibrilles de l'arborisation nerveuse terminale et les disques anisotropes des myofibrilles. C'est un réseau tout à fait analogue qu'il a pu observer, à l'aide de la même méthode argentique, entre les terminaisons nerveuses et les éléments cellulaires des corpuscules tactiles.

pathologiques de la plaque motrice (1925-1935), NOËL apporte sur la constitution de la sole un certain nombre de précisions nouvelles. Il met en évidence, dans la plaque motrice, des cloisons conjonctives abaissées de la gaine de Henle jusqu'aux myofibrilles et décrit un dispositif vasculaire spécial qui serait d'après lui constant au niveau de la plaque motrice. Mais, sa principale contribution à l'étude de la sole consiste surtout en une description minutieuse du chondriome de la substance granuleuse, dont l'étude cytologique avait été jusque-là complètement négligée.

NOËL montre que cette substance granuleuse est « farcie » de chondriosomes ; ces chondriosomes peuvent être groupés en trois catégories principales comprenant respectivement des mitochondries, très peu abondantes, des chondriocontes généralement épais et courts, mais quelquefois longs et flexueux, et enfin des formes de transition entre les chondriocontes ordinaires et les gros plastes sidérophiles que l'on rencontre également dans le protoplasme de la sole. NOËL a de plus souligné les différences de forme et de sidérophilie qui existent entre les chondriocontes de la sole et les chondriocontes interfibrillaires de la fibre musculaire. Le chondriome de la sole présenterait selon lui de grandes analogies avec le chondriome de la névroglie.

B. — *L'origine de la sole.*

a) *Exposé sommaire des diverses thèses en présence.* — La plupart des auteurs qui ont étudié la plaque motrice se sont efforcés de préciser l'origine de la sole, ce qui revenait surtout à chercher l'origine des noyaux qu'elle contient. Diverses opinions ont été formulées, qu'on peut ramener à trois, la première attribuant à la sole une origine conjonctive, la seconde une origine musculaire et la troisième une origine nerveuse.

1° *Thèse de l'origine conjonctive.* — W. KRAUSE interprète la sole comme une formation d'origine entièrement conjonctive (fig. 29, I). Cette conception ne repose que sur des observations embryologiques extrêmement incomplètes et n'a, à ma connaissance, jamais été reprise depuis par d'autres auteurs. Je ne la cite ici que pour mémoire.

2° *Thèse de l'origine musculaire.* — Pour KÜHNE, en dehors des noyaux de la membrane qui revêt la plaque motrice, tous les noyaux de la sole sont d'origine musculaire (fig. 29, II). C'est la même

manière de voir qu'expriment CAJAL, dans son ouvrage fondamental sur l'histologie du système nerveux (1899, 1909), et TELLO, dans son travail sur la régénération des plaques motrices (1907). Rappelant l'opinion émise par ARNDT (1873) à la suite de recherches sur les terminaisons nerveuses du muscle strié des Vertébrés et des Invertébrés, TELLO écrit dans son mémoire : « Probablement, comme le suppose ARNDT, les noyaux et la substance fondamentale sont des restes du protoplasma primitif de la fibre musculaire embryonnaire ». Plus récemment, DEL RIO-HORTEGA, dans le rapport qu'il a présenté à la Société de Biologie en avril 1925 sur la plaque motrice, indique « qu'indubitablement les noyaux fondamentaux sont formés par prolifération et différenciation des noyaux propres de la fibre musculaire » et, tout en remarquant que les noyaux de l'arborisation ont une « signification peu claire », il leur attribue aussi une origine musculaire : « il faut admettre, écrit-il, que ces noyaux sont également propres à la fibre musculaire » (p. 10).

3° *Thèse de l'origine nerveuse.* — Pour ROUGET (1862), la sole serait dans sa totalité une dépendance du nerf (fig. 29, III). Il ne faut pas oublier, toutefois, qu'au moment où il formule cette hypothèse, ROUGET ignorait l'existence d'une arborisation nerveuse terminale, décrite seulement en 1863 par KRAUSE et dont il contesta d'ailleurs la réalité (1864). Pour lui, « la substance nerveuse centrale du cylindraxe » s'étale à la surface des fibrilles musculaires sous la forme d'une plaque granuleuse ; quant aux noyaux « qui occupent le champ de la plaque terminale », ils présentent, selon ROUGET, « la plus grande analogie avec les noyaux de la gaine des tubes nerveux ».

NOËL (1927) et son élève GENIEYS défendent une conception très voisine de celle de ROUGET, mais étayée cette fois de plusieurs arguments. NOËL considère aussi la sole comme une dépendance du nerf ; il appuie son opinion, d'une part sur le travail embryologique d'IWANAGA (1925), concluant à l'origine schwannienne de tous les éléments nucléés de la sole, et, d'autre part, sur des recherches cytologiques personnelles.

Les principaux arguments que NOËL tire de ses propres recherches portent sur les noyaux et sur le chondriome de la sole. Il admet comme RANVIER que la gaine de Henle et la gaine de Schwann se prolongent au niveau de la plaque motrice, les noyaux vaginaux répondant aux noyaux de la gaine de Henle et les noyaux de l'ar-

borisation s'apparentant plutôt aux noyaux de la gaine de Schwann qu'à ceux de la fibre musculaire. Pour ce qui est des noyaux fondamentaux, il se borne à souligner les différences de forme, de taille et de structure qui les distinguent des noyaux musculaires et justifient le nom qu'on leur donne souvent de « noyaux propres de la sole ». En ce qui concerne les chondriosomes de la sole, il montre que leur forme et leur sidérophilie sont nettement différentes de celles des chondriosomes musculaires. Certaines expériences mettent aussi en évidence la différence de nature qui existe entre ces deux sortes de chondriosomes : une excitation électrique intense et prolongée peut, en effet, diminuer le nombre et la sidérophilie des chondriosomes de la sole et respecter les sarcosomes. De plus, NOËL fait ressortir la similitude de forme qui existe entre les chondriosomes de la sole et ceux de la névroglie ou gliosomes, tels que les ont décrits différents auteurs, et en particulier R. COLLIN (1913). De ces diverses considérations, NOËL tire la conclusion que ni les noyaux de la sole, ni sa substance granuleuse ne sont d'origine musculaire. La sole serait formée par l'épanouissement des gaines qui entourent le neurite : l'enveloppe de la sole et les noyaux qui s'y rattachent seraient fournis par la gaine de Henle ; la gaine de Schwann se continuerait le long des branches de l'arborisation terminale ; quant à la gaine de myéline, qui s'interrompt au niveau du collet préterminal du neurite, NOËL émet l'idée que sa substance a pu émigrer vers les extrémités de l'arborisation pour participer à la formation de la substance granuleuse. D'après NOËL, ou bien la substance granuleuse provient d'une accumulation de « névroglie périphérique », telle que l'a définie NAGEOTTE — elle serait dans ce cas une dépendance de la gaine de Schwann — ou bien elle dérive de la gaine de myéline, comme GESSLER (1883) l'admettait déjà.

Après ce bref exposé de conceptions où la sole tout entière est considérée comme une dépendance du nerf, il convient de rappeler les conclusions de GALEOTTI et LEVI (1895), sur les muscles du Lézard : d'après ces auteurs, des « neuroblastes » participeraient à la formation de la sole ; mais GALEOTTI et LEVI n'admettent l'origine nerveuse que pour une partie de la sole et restent indécis sur l'origine et la signification morphologique qu'il faut attribuer aux noyaux marginaux (Randkerne), dont la multiplication donne naissance aux autres noyaux de la sole (« Ueber den Ursprung und die morphologische Bedeutung dieser Elemente können wir nichts

Bestimmtes sagen »); ces noyaux, qui semblent liés au sarcolemme, appartiendraient soit au tissu conjonctif, soit à une catégorie spéciale de noyaux musculaires.

4° *L'origine de la sole d'après les observations embryologiques personnelles rapportées précédemment.* — Le premier fait qu'établit l'étude embryologique précédente, c'est qu'à l'époque où s'effectue la jonction myo-neurale on observe toujours la présence d'un noyau musculaire au point de contact du neurite et de la fibre musculaire; sous l'influence du neurite, ce noyau se multiplie et donne naissance à un certain nombre de noyaux qu'on retrouve dans la sole de l'adulte (fig. 29, IV; *n. f.*).

Un autre fait que cette étude met aussi en lumière, c'est la présence à l'extrémité du neurite, soit dès le début de la formation de la terminaison motrice, soit un peu plus tard, d'un noyau du type schwannien, parvenu à ce niveau en cheminant le long du neurite; ultérieurement, d'autres noyaux de même type, liés comme le premier à la terminaison nerveuse, participent aussi à la construction de la sole (fig. 29, IV; *n. a.*).

Ces noyaux, selon qu'ils sont d'origine schwannienne ou d'origine musculaire, sont entourés d'un cytoplasme granuleux d'origine schwannienne ou d'origine sarcoplasmique; l'ensemble de ces deux sortes de cytoplasme forme chez l'adulte la substance granuleuse de la sole.

Quant aux noyaux de l'enveloppe qui recouvre la plaque motrice, ils sont manifestement d'origine conjonctive et apparaissent à ce titre comme l'équivalent des noyaux de la gaine de Henle qui revêt la fibre nerveuse (fig. 29, IV; *n. v.*); mais, à la différence des noyaux d'origine schwannienne, qui parviennent dans la sole en glissant le long du neurite et constituent, de ce fait, une véritable dépendance de la gaine de Schwann, ces noyaux vaginaux ne proviennent pas de la gaine des neurites embryonnaires: issus du mésenchyme interstitiel, ils s'appliquent directement sur la terminaison motrice au stade de l'éminence primitive.

Il ressort donc de ces constatations embryologiques:

1° que la thèse de l'origine conjonctive n'est valable que pour les éléments nucléés de la membrane de revêtement de la plaque motrice;

2° que, contrairement à la thèse de l'origine musculaire, des éléments nucléés provenant du syncytium de Schwann entrent aussi dans la constitution de la sole;

3° que, contrairement à la thèse de l'origine nerveuse, les noyaux fondamentaux et une partie importante de la substance

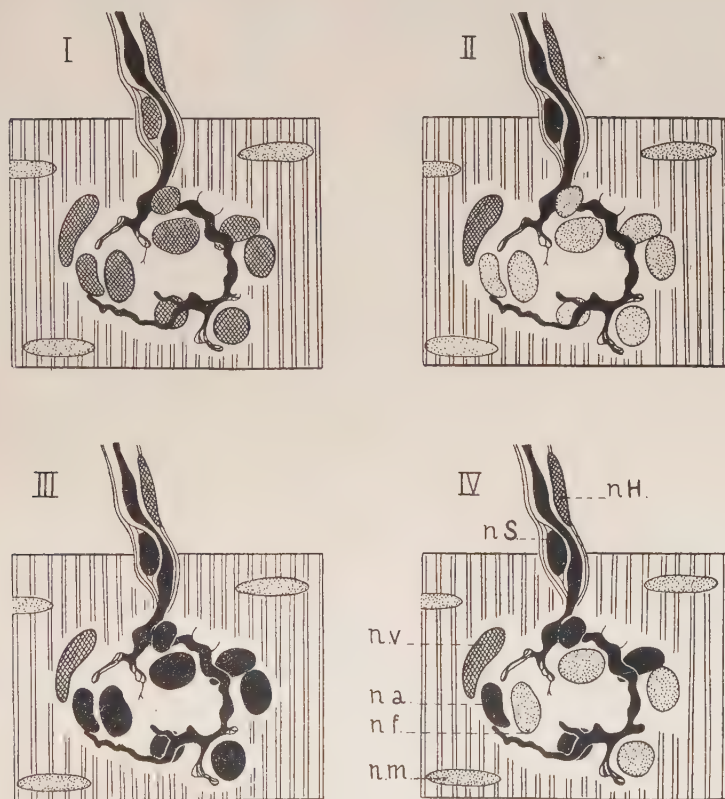


Fig. 29. — Schémas indiquant l'origine des divers noyaux de la plaque motrice. — Les noyaux quadrillés sont d'origine conjonctive, les noyaux entièrement noirs d'origine schwannienne et les noyaux ponctués d'origine musculaire. — I, D'après W. Krause; II, d'après Kühne, Tello et Del Rio-Hortega; III, d'après Rouget, Iwanaga et Noël; IV, d'après les observations embryologiques rapportées dans ce travail. — *n. H.*, Noyau de la gaine de Henle; *n. S.*, noyau de la gaine de Schwann; *n. v.*, noyaux vaginaux; *n. a.*, noyaux de l'arborisation; *n. f.*, noyaux fondamentaux; *n. m.*, noyaux de la fibre musculaire.

granuleuse se forment aux dépens de la fibre musculaire embryonnaire.

Les différences de forme, de taille et de structure qu'on observe entre les noyaux fondamentaux de la sole et ceux de la fibre mus-

culaire, ainsi que les différences, d'ordre morphologique et histophysiologique, signalées par NOËL entre les chondriosomes qui entourent les noyaux fondamentaux et ceux de la fibre musculaire, amènent à penser que cette partie de la sole constitue une espèce tissulaire distincte. Mais, les noyaux fondamentaux et le cytoplasme granuleux qui les entoure se formant aux dépens de la fibre musculaire et continuant de faire corps avec elle dans la suite du développement, il paraît plus juste de dire que la fibre musculaire présente au niveau de la sole certaines particularités de structure, acquises sous l'influence de l'expansion neuro-schwannienne.

Quant aux noyaux, également entourés d'une substance granuleuse, qui proviennent du syncytium de Schwann des neurites embryonnaires, ils présentent des caractères morphologiques et une distribution le long des branches terminales du neurite très comparables à ceux des noyaux d'une gaine de Schwann embryonnaire.

C. — *Interprétation morphologique de la sole.* — Munis de ces précisions sur l'origine de la sole, revenons maintenant aux diverses descriptions qui ont été données de la sole des plaques motrices de l'adulte. Nous avons vu, dans l'historique, que ces descriptions, notamment celles de KÜHNE et de RANVIER, ne sont pas complètement superposables. Le désaccord porte principalement sur les noyaux de la sole ainsi que sur les rapports du neurite et de la fibre musculaire au niveau de cette sole.

a) *Les noyaux de la sole.* — KÜHNE et RANVIER admettent l'un et l'autre l'existence dans la sole de grands noyaux clairs, ovalaires et pourvus de gros nucléoles, qu'ils considèrent, en raison de leur aspect très particulier, comme les noyaux propres de la sole. KÜHNE les appelle « Sohlenkerne » et RANVIER « noyaux fondamentaux ». Tous les auteurs qui ont, depuis, étudié la sole des plaques motrices s'accordent dans la description de cette catégorie de noyaux. Il ne s'élève de contestation qu'au sujet des autres variétés nucléaires. KÜHNE (1864) ne connaît, en dehors des « Sohlenkerne », qu'une sorte de noyaux, qu'il considère comme liés à la membrane de revêtement de la plaque motrice et qu'il nomme « Telolemmkerne » dans un mémoire ultérieur. RANVIER (1878) distingue, en dehors des noyaux fondamentaux, deux autres catégories nucléaires : des noyaux liés à la membrane de revête-

ment de la plaque motrice, ou « noyaux vaginaux », et des noyaux liés aux branches de l'arborisation nerveuse terminale ou « noyaux de l'arborisation ».

KÜHNE est revenu plusieurs fois (1886, 1887, 1892) sur cette question, mais sans jamais varier dans ses conclusions et, chaque fois, il nie formellement l'existence d'une troisième catégorie de noyaux. Quant à RANVIER, dans la deuxième édition de son *Traité d'Histologie* (1888), il s'en tient exactement à son interprétation de 1878.

Aujourd'hui encore, les auteurs se partagent entre ces deux conceptions. Beaucoup d'histologistes ont adopté l'interprétation de RANVIER, mais d'autres auteurs contestent l'existence d'une catégorie spéciale de noyaux liés aux branches de l'arborisation ; Ph. STÖHR Jr. (1928), notamment, considère la distinction de RANVIER comme mal fondée et pense qu'il s'agit là surtout de différences de taille entre les noyaux, telles qu'on en rencontre au niveau de tous les organes.

C'est dans ce débat sur les variétés nucléaires de la sole que les observations embryologiques fournissent des indications décisives, en montrant qu'à tous les stades de la formation des terminaisons motrices, des noyaux schwanniens accompagnent les branches terminales du neurite, et que ces noyaux sont absolument distincts aussi bien des noyaux vaginaux, de nature conjonctive, que des grands noyaux clairs, nucléolés, d'origine musculaire.

On distingue particulièrement bien ces trois sortes de noyaux au stade de l'éminence primitive (fig. 30, I), où les noyaux d'origine musculaire et ceux de l'expansion neuro-schwannienne forment encore deux groupes bien délimités, à la surface desquels s'appliquent les éléments conjonctifs qui deviennent chez l'adulte les noyaux vaginaux.

Chez l'adulte (fig. 28 ; fig. 30, II et III ; fig. 31 ; fig. 32) la distinction est souvent beaucoup plus difficile : les noyaux des trois catégories peuvent être de tailles très voisines ; de plus, par suite de l'enchevêtrement des cytoplasmes et des noyaux d'origines schwannienne et musculaire, des noyaux fondamentaux peuvent se trouver placés le long des branches de l'arborisation terminale et, par leur siège, en imposer pour des noyaux de l'arborisation ; enfin, des noyaux de l'arborisation placés au-dessus des branches de l'arborisation peuvent en imposer pour des noyaux vaginaux.

Le seul critère vraiment sûr pour distinguer les diverses espèces nucléaires de la sole repose sur leurs différences de colorabilité. Toutes les méthodes de fixation et de coloration nucléaires ne

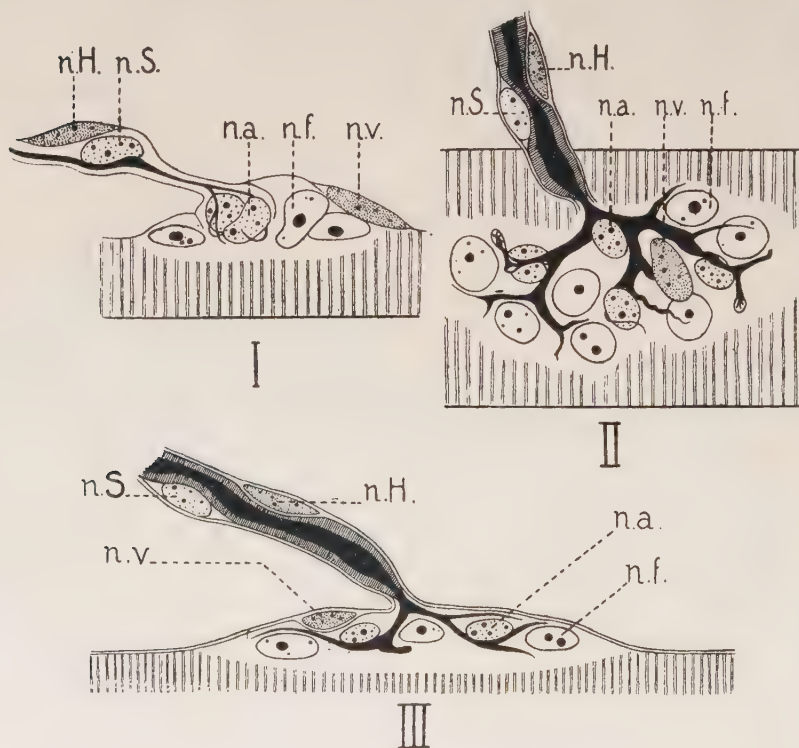


Fig. 30. — Dessins semi-schématiques de la terminaison motrice du muscle strié des Mammifères (Cobaye). — I, Terminaison motrice au stade de l'éminence primitive, vue de profil ; II, terminaison motrice de l'adulte, vue de face ; III, terminaison motrice de l'adulte, vue de profil. — *n. H.*, noyaux de la gaine de Henle ; *n. S.*, noyaux de la gaine de Schwann ; *n. v.*, noyaux vaginaux ; *n. a.*, noyaux de l'arborisation ; *n. f.*, noyaux fondamentaux. — La gaine de myéline est figurée par de fines hachures.

conviennent pas aussi bien ; peut-être faut-il même voir là l'explication des divergences importantes qu'on relève entre les auteurs au sujet des noyaux de la sole. La méthode de Regaud, qu'a utilisée Noël, donne à cet égard de très bons résultats, supérieurs, semble-t-il, à ceux qu'obtenait RANVIER avec le carmin ; la teinte franche qu'elle confère aux nucléoles et les différences importantes

de sidérophilie qu'elle révèle entre les noyaux permettent de définir avec précision les trois variétés nucléaires de la sole.

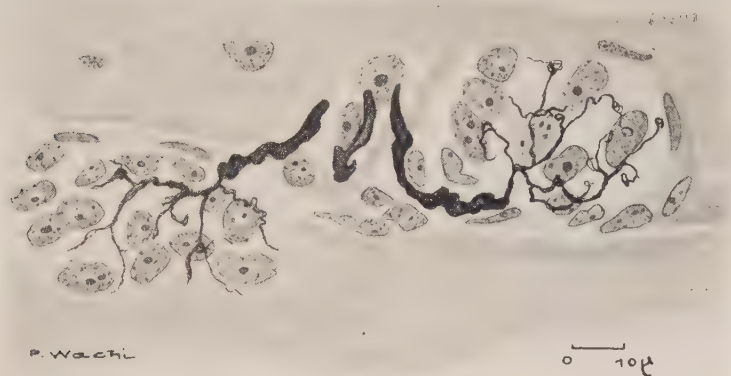


Fig. 31. — Plaques motrices d'un Cobaye adulte. Muscle jumeau interne. Méthode de Bielschowsky.

Une autre méthode m'a également beaucoup servi, qui repose sur un principe de coloration tout différent, c'est celle de Bielschowsky-

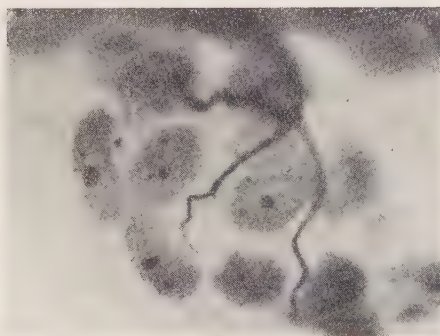


Fig. 32. — Plaque motrice d'un Cobaye adulte. Muscle jumeau interne. Méthode de Bielschowsky. Gross. $\times 1.100$ (microphotographie non retouchée).

Gros ; mais, lorsqu'on détourne ainsi de son emploi habituel cette méthode argentique, il faut régler ses temps et doser la quantité d'ammoniaque de la solution d'argent ammoniacal, non plus en fonc-

tion de la teinte que prennent les neurofibrilles, mais uniquement en vue d'obtenir une coloration intense des noyaux. Les différences de teinte qu'on peut observer dans ces conditions entre les divers noyaux de la sole traduisent des différences d'argentophilie exactement superposables aux différences de sidérophilie mises en évidence par la méthode de Regaud. Cette méthode de coloration des noyaux par le mélange de Bielschowsky possède ici cet avantage sur les méthodes de coloration à l'hématoxyline ferrique de permettre une étude des noyaux de la sole sur des coupes très épaisses où les plaques motrices peuvent être observées entières et où on les repère aisément.

Il ressort des observations que j'ai pu faire à l'aide de ces procédés que les noyaux fondamentaux, quoique de nombre très variable, paraissent constants dans les terminaisons motrices du muscle strié des Mammifères, et qu'on trouve généralement au niveau de la sole deux autres sortes de noyaux : des noyaux liés à l'arborisation et des noyaux vaginaux. Mais il importe d'ajouter que la présence des noyaux vaginaux est loin d'être constante, du moins chez les Mammifères, et que ces noyaux sont par surcroît peu nombreux sur une même sole ; je n'en ai généralement compté qu'un ou deux par plaque motrice. Quant aux noyaux de l'arborisation, leur nombre est aussi variable que celui des noyaux fondamentaux, mais ils sont d'ordinaire moins nombreux que ces derniers et il arrive même parfois, dans le cas d'arborisations nerveuses particulièrement réduites, qu'on n'en observe pas du tout. Il faut d'ailleurs bien se garder, dans les cas où les noyaux de l'arborisation font complètement défaut, de conclure à l'absence d'une gaine de Schwann au niveau de la terminaison nerveuse : la névroglie périphérique peut, en effet, comme l'a montré NAGEOTTE, notamment sur les fibres nerveuses de la cornée, former des prolongements anucléés d'une très grande longueur.

b) *Les rapports du neurite et de la fibre musculaire au niveau de la sole.* — Dès que la notion de véritables terminaisons motrices assurant la jonction des fibres nerveuses et des fibres musculaires eut remplacé la doctrine des anses terminales, accréditée par VALENTIN et EMMERT, les histologistes cherchèrent aussitôt à préciser les rapports de la ramification terminale du neurite et de la fibre musculaire. Le sarcolemme engainant la fibre musculaire sur toute son étendue, leur première préoccupation fut de savoir

si l'arborisation nerveuse terminale se trouve placée au-dessus ou au-dessous de ce sarcolemme.

Dans le cas d'une situation « épilemmale » de cette arborisation, le neurite serait séparé du sarcoplasme et de la substance contractile par le sarcolemme ; au contraire, dans le cas d'une situation « hypolemmale », cette arborisation pourrait être considérée comme une terminaison intraprotoplasmique du nerf moteur. Cette alternative revêt, au point de vue physiologique, une certaine importance : si réduite que soit l'épaisseur du sarcolemme, les conditions dans lesquelles devrait s'effectuer la transmission de l'excitation du nerf moteur aux fibres musculaires paraissent, en effet, sensiblement différentes selon qu'on adopte l'une ou l'autre de ces interprétations.

Parmi ceux qui considèrent les terminaisons nerveuses comme épilemmales, il faut citer KRAUSE, KOELLIKER, RETZIUS et, parmi ceux qui soutiennent la thèse inverse, KÜHNE, RANVIER et CAJAL.

Lorsqu'on envisage sous l'angle de l'histogénèse cette question si controversée des rapports du neurite et de la fibre musculaire, une première remarque s'impose tout de suite à l'esprit, c'est que la jonction du neurite moteur et de la fibre musculaire s'établit bien avant que cette dernière soit pourvue d'un sarcolemme, au sens où on l'entend pour la fibre musculaire de l'adulte.

Chez l'adulte, le sarcolemme est formé, comme on sait, non seulement de la membrane propre, plasmique, de la fibre musculaire, mais aussi d'un manchon collagène important ; or, comme l'a déjà indiqué TELLO et comme j'ai pu le vérifier moi-même sur les muscles embryonnaires du Cobaye par la méthode de Bielschowsky-Maresch et par la méthode Azan d'Heidenhain, ce manchon collagène n'existe pas encore à l'époque où s'effectue la jonction myo-neurale. C'est donc avec un sarcoplasme nu, limité seulement par sa membrane plasmique, que la fibre nerveuse entre en rapport, au moment où s'ébauche la terminaison motrice.

Au stade de l'éminence primitive, un réseau collagène commence à se dessiner autour de la fibre nerveuse et autour de la fibre musculaire. Ce réseau, qui se forme simultanément en tous les points de la fibre nerveuse et de la fibre musculaire, apparaît également à la surface de l'éminence motrice qui assure leur jonction ; mais il ne pénètre pas à l'intérieur de cette éminence, laissant ainsi à nu la portion de la fibre nerveuse et la portion de la fibre musculaire

qui entrent en rapport à ce niveau (fig. 33). Entre l'expansion neuro-schwannienne et le protoplasme d'origine musculaire qui s'accumule autour d'elle, il n'existe donc pas plus de collagène qu'il n'y en avait entre la fibre nerveuse et la fibre musculaire à l'époque des premiers rapports myo-neuraux.

A des stades plus tardifs du développement musculaire, il se constitue, par renforcement progressif du réseau collagène initial, un manchon continu qui délimite à l'intérieur du muscle une unité neuro-musculaire, comprenant une ou deux fibres nerveuses motrices et la fibre musculaire qu'elles innervent. Mais, ce manchon collagène, qui devient autour de la fibre nerveuse la gaine de Henle et

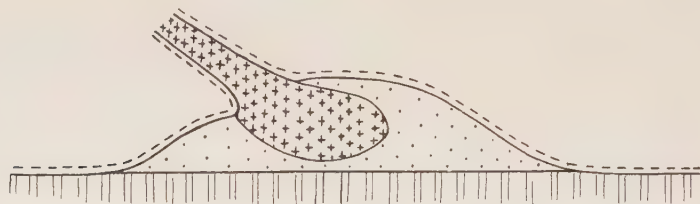


Fig. 33. — Schéma de la terminaison motrice embryonnaire au stade de l'éminence primitive, montrant les rapports de l'expansion neuro-schwannienne (marquée de petites croix) et de la fibre musculaire. La zone ponctuée répond au protoplasme d'origine musculaire ; les lignes de tirets indiquent la position du manchon de substance collagène qui commence à se former.

autour de la fibre musculaire le sarcolemme, ne pénètre pas à l'intérieur de la sole ; il la recouvre seulement, en passant de la fibre musculaire à la fibre nerveuse, et devient en ce point la membrane de revêtement de la plaque motrice ou télélemme.

On peut donc conclure, d'une part, qu'à aucun stade du développement musculaire il ne s'interpose de membrane collagène entre l'expansion nerveuse terminale et la fibre musculaire et, d'autre part, que le manchon collagène, qui se forme autour de la fibre nerveuse motrice et autour de la fibre musculaire, revêt également la terminaison motrice — ce qui revient à dire que la position de la terminaison nerveuse n'est pas épilemmale, mais hypolemmale.

Nous venons de voir que ni le sarcolemme, ni la gaine de Henle ne pénètrent à l'intérieur de la sole ; mais, un autre point important

reste encore à préciser concernant les rapports du neurite et de la fibre musculaire : que devient la gaine de Schwann au point de jonction de la fibre nerveuse et de la fibre musculaire ?

Comme je l'ai rappelé précédemment, RANVIER admettait que la gaine de Schwann se continue le long des branches de l'arborisation terminale ; mais, beaucoup d'auteurs ne partagent pas son opinion et c'est ce qui permet à DEL RIO-HORTEGA de déclarer dans son rapport de 1925 sur la plaque motrice : « les investigateurs modernes ne mettent point en doute que celle-ci (l'arborisation nerveuse) ne soit formée par un axone dénudé ».

L'étude de la formation des plaques motrices nous a montré qu'en réalité l'interprétation de RANVIER était parfaitement exacte, et que la gaine de Schwann se prolonge bien le long des branches de l'arborisation nerveuse terminale.

La preuve embryologique étant ainsi fournie d'une participation de la gaine de Schwann à la formation de la sole, il se pose encore un autre problème : la gaine de Schwann entoure-t-elle partout les branches terminales du neurite et les sépare-t-elle complètement du protoplasme d'origine musculaire qui forme le reste de la sole ? Le problème est d'importance, au moins du point de vue morphologique : s'il était en effet établi que le syncytium de Schwann engaine complètement les rameaux de l'arborisation terminale, la controverse qui oppose depuis si longtemps les partisans de la « contiguïté » à ceux de la « continuité » pourrait être considérée comme définitivement close et il ne pourrait plus être question de fibrilles ultraterminales unissant le neurite aux myofibrilles.

La disposition des « noyaux de l'arborisation », qui sont, comme nous l'avons vu, d'origine schwannienne et qu'on trouve parfois situés à l'extrémité des rameaux terminaux, est en faveur de l'hypothèse d'un engainement total du neurite. Cette hypothèse trouve aussi un très sérieux appui dans une proposition énoncée par NAGEOTTE, pour tous les nerfs de l'adulte, suivant laquelle les neurites n'entrent pas en connexion directe avec des tissus d'origine mésodermique, mais s'en trouvent toujours séparés par les éléments schwanniens, issus de la crête ganglionnaire et dont l'ensemble forme la « névroglie périphérique ».

Toutefois, aucune observation vraiment positive ne permettant actuellement d'affirmer que les éléments schwanniens de la sole forment autour de la terminaison nerveuse une gaine continue, il

convient d'attendre pour se prononcer que de nouvelles recherches cytologiques aient fourni sur ce point des données plus précises.

5. — Les particularités morphologiques et bio-chimiques de la zone de jonction myo-neurale.

Lorsqu'on suit le développement du muscle strié, depuis l'époque où les neurites d'origine spinale pénètrent dans l'ébauche musculaire jusqu'au terme de sa croissance, on est amené à distinguer dans l'évolution des rapports myo-neuraux deux périodes principales : la première correspond à la phase de croissance libre des neurites ; la seconde commence à l'époque de la jonction myo-neurale, c'est-à-dire au moment où les neurites qui se terminaient jusqu'alors librement s'attachent aux fibres musculaires par leurs extrémités.

Cette jonction des neurites et des fibres musculaires s'établit plus ou moins tôt, et, en particulier, beaucoup plus tôt pour les neurites sensitifs que pour les neurites moteurs ; mais elle est généralement antérieure à la naissance et peut, de ce fait, influencer sur le développement ultérieur du muscle.

À l'époque de la jonction myo-neurale, le système nerveux périphérique et le tissu musculaire strié ne possèdent pas encore leurs caractères définitifs : les neurites ne sont pas myélinisés et se trouvent réunis dans une gaine de Schwann commune ; le muscle ne contient à cette époque que très peu de collagène et il n'y a pas encore à proprement parler de névrilemme ni de sarcolemme ; enfin, les expansions neuro-schwanniennes, de même que les fibres musculaires, sont encore très loin du terme de leur croissance. C'est donc entre des tissus en plein développement que s'établit la jonction, entre des tissus dont la formation n'est pas achevée et qui peuvent encore, sous diverses influences, dévier de leur évolution habituelle.

Or, l'étude du développement montre qu'au niveau des zones de jonction, l'évolution ultérieure du système nerveux périphérique et du tissu musculaire strié diffère nettement de celle qu'on observe en tous les autres points du muscle. Tout se passe donc comme si ces deux tissus, en dehors de l'influence mutuelle qu'ils exercent sur leurs fonctions et sur leur trophicité, exerçaient aussi

l'un sur l'autre une action différenciatrice, locale, mais profonde.

Il résulte de cette sorte d'induction réciproque qu'à la fin du développement musculaire les fibres nerveuses et les fibres musculaires présentent au niveau des zones de jonction des caractères qu'elles ne présentent nulle part ailleurs et qui confèrent aux plaques motrices et aux fuseaux neuro-musculaires une structure tout à fait spéciale.

Au moment où les recherches sur la transmission de l'excitation du nerf moteur au muscle strié prennent un nouvel essor, il me paraît utile de rappeler ici les diverses particularités que présentent, chez l'adulte, les fibres nerveuses motrices et les fibres musculaires au niveau de la zone de jonction myo-neurale.

A. — Les particularités morphologiques de la zone de jonction.

— Lorsqu'on suit des fibres nerveuses motrices dans leur trajet intramusculaire, les seuls changements importants qu'on puisse noter dans leur morphologie au fur et à mesure qu'on se rapproche des terminaisons, c'est, d'une part, une variation de leur diamètre, qui diminue chaque fois qu'elles se divisent, et, d'autre part, la diminution de longueur des segments interannulaires. Ces deux variations, qui sont d'ailleurs corrélatives, la longueur des segments interannulaires dépendant, comme l'a montré RANVIER, du diamètre de la fibre, ne sont que d'ordre quantitatif.

Cette continuité de structure de la fibre nerveuse motrice ne cesse qu'à son entrée dans la plaque terminale. A ce niveau, la fibre nerveuse subit de profonds remaniements qui portent à la fois sur le neurite et sur ses gaines.

Voyons d'abord ce qu'il advient du cylindraxe. Son entrée dans la sole est marquée par un étranglement; au delà de ce collet préterminal, le calibre du cylindraxe redevient plus important et il se divise alors en un certain nombre de branches primaires et secondaires dont l'ensemble forme l'arborisation nerveuse terminale. Si l'on examine la terminaison du cylindraxe après coloration des neurofibrilles, on observe qu'au niveau du collet préterminal les neurofibrilles se rapprochent les unes des autres et forment un cordon mince et dense; elles se desserrent ensuite et s'engagent dans les branches de l'arborisation.

La plus apparente des particularités que présente le cylindraxe au niveau de la terminaison, c'est sa forme ramifiée; mais il en

est d'autres d'une portée peut-être beaucoup plus considérable.

Les résultats qu'on obtient en traitant le muscle strié par certaines méthodes de coloration, pratiquées après fixation ou même *intra vitam*, semblent notamment indiquer que l'arborisation terminale ne présente pas des affinités chimiques identiques à celles du cylindraxe. CAJAL a déjà signalé les différences de colorabilité qui opposent les rameaux terminaux du cylindraxe au cylindraxe lui-même (1899; 1909, I, p. 374). Alors que, dans la méthode de Cohnheim, le cylindraxe se colore intensément par le nitrate d'argent, l'arborisation terminale reste réfractaire à cette coloration; en revanche, l'arborisation terminale prend très bien le chlorure d'or, tandis que le cylindraxe se colore mal par ce procédé. Dans le cas d'une coloration par le bleu de méthylène, on remarque aussi que, sous l'action de l'acide picrique, l'arborisation terminale se décolore rapidement, alors que, dans des conditions identiques, le cylindraxe résiste longtemps à la décoloration.

L'arborisation terminale s'oppose encore au reste du neurite par un caractère très important; à son niveau, il ne se forme jamais dans la couche superficielle du neuroplasma cette gaine de myéline qu'on trouve sur toute la longueur du neurite — exception faite des courts segments dépourvus de myéline qui répondent aux étranglements annulaires de RANVIER.

Passons maintenant à la gaine de Schwann. Comme le montre l'étude du développement, cette gaine ne s'interrompt en aucun point du neurite et se trouve également représentée dans la sole par les « noyaux de l'arborisation », disposés à des niveaux très variables de la ramure.

Les noyaux de l'arborisation et le cytoplasme granuleux qui s'y trouve attaché proviennent du syncytium de Schwann embryonnaire et appartiennent donc à cette « névroglie périphérique » dont les travaux d'HARRISON et de NAGEOTTE ont précisé l'origine et la structure; leur ensemble forme la névroglie terminale ou « téloglie ». Mais, cette névroglie de la plaque motrice diffère beaucoup par sa structure de la névroglie qui entoure la portion myélinisée du neurite; la coulée de protoplasme, généralement plurinucléé, qui accompagne l'arborisation nerveuse terminale ne rappelle, en effet, que d'assez loin la série d'éléments schwanniens, distribués en longs segments uninucléés sur toute l'étendue de la portion myélinisée du neurite. Les différences morphologiques que présente la

« téloglie » avec la gaine de Schwann proprement dite expliquent d'ailleurs que la plupart des auteurs, en se basant sur une étude de la plaque motrice de l'adulte, aient nié la présence d'éléments schwanniens à l'intérieur de la sole.

Quant à la gaine conjonctive de la fibre nerveuse ou gaine de Henle, elle s'évase au niveau de la terminaison nerveuse et forme, en se continuant avec le sarcolemme, la membrane qui revêt la plaque motrice, ou télollemme de Күннѐ. Mais, cette gaine ne pénètre pas à l'intérieur de la sole; elle reste ouverte à son extrémité, laissant à nu l'expansion neuro-schwannienne, qui entre ainsi directement en rapport avec la fibre musculaire.

Si l'on examine maintenant les « noyaux fondamentaux » et le cytoplasme granuleux qui les entoure, on remarque que cette partie de la sole, qui est issue de la fibre musculaire, ainsi que l'étude du développement permet de l'établir, et qui continue d'ailleurs de faire corps avec elle, présente un certain nombre de caractères qui lui appartiennent en propre et la distinguent des autres régions de la fibre musculaire.

C'est d'abord la seule région de la fibre musculaire où les noyaux restent groupés; partout ailleurs, les noyaux musculaires, qui se multiplient pendant toute la durée du développement, s'écartent les uns des autres et ne trouvent leur position d'équilibre qu'en se plaçant à peu près à égale distance des noyaux voisins.

De plus, les noyaux fondamentaux présentent avec les autres noyaux musculaires un certain nombre de différences: ils sont arrondis ou ovales, alors que les autres possèdent une forme assez allongée; ils sont aussi de taille un peu plus grande et possèdent en général des nucléoles plus volumineux.

Mais, c'est par son cytoplasme que la portion musculaire de la sole se distingue le plus nettement des autres régions de la fibre. Très peu abondant autour des noyaux musculaires ordinaires, le sarcoplasme forme, en effet, autour des noyaux fondamentaux une masse assez importante. Il contient par surcroît au niveau de la sole des chondriosomes dont NOËL a montré qu'ils diffèrent des sarcosomes ordinaires par leur forme et leur degré de colorabilité.

Reste enfin le sarcolemme. Il présente au niveau de la zone de jonction une disposition très comparable à celle qu'affecte la gaine de Henle à l'extrémité de la fibre nerveuse. Ce sarcolemme, qui enveloppe la fibre musculaire dans toute son étendue, est formé à la fois

par la membrane propre de la fibre musculaire, membrane plasmique et, semble-t-il, d'ordre purement physique, et par un manchon de substance collagène. Au niveau de la zone de jonction, il se continue avec le télolemme, qui revêt la plaque motrice et unit la gaine de Henle au sarcolemme ; mais ce sarcolemme, ou plus exactement le manchon de substance collagène qui en forme la partie principale, ne pénètre pas à l'intérieur de la sole et laisse à nu le sarcoplasme sur toute l'étendue de sa surface de contact avec l'expansion neuro-schwannienne.

Telles sont les principales particularités morphologiques de la zone de jonction myo-neurale.

Ajoutons qu'un dispositif vasculaire a été décrit par NOËL au niveau de la plaque motrice. J'ai pu le retrouver au niveau de nombreuses plaques motrices ; mais, des préparations de muscles où les capillaires avaient été intensément colorés par une méthode d'imprégnation argentique — la méthode de Bielschowsky-Gros donne parfois une coloration remarquablement complète du réseau des capillaires — m'ont montré, d'une part, que la présence de ce dispositif est très inconstante au niveau des plaques motrices et d'autre part, qu'il n'est pas spécial à la plaque motrice. On peut l'observer en un point quelconque du réseau de capillaires qui entoure chaque fibre musculaire, et il ne saurait être comparé aux dispositifs vasculaires, constants et tout à fait spéciaux, qu'on observe au niveau des fuseaux neuro-musculaires (Pl. VIII).

B. — *Les particularités biochimiques de la zone de jonction.*

— Les recherches sur la constitution chimique de la zone de jonction myo-neurale n'en sont encore qu'à leur début et, à ma connaissance, les seules précisions qu'on ait jusqu'à maintenant acquises sur ce point sont fournies par les travaux récents sur la distribution de la cholinestérase dans le muscle strié. Ces travaux sur la cholinestérase musculaire ouvrant la voie à des recherches sur la plaque motrice d'un caractère tout à fait nouveau, je crois utile d'en rapporter ici les principaux résultats et d'indiquer très brièvement de quelle manière ils ont été obtenus.

La cholinestérase est un enzyme qu'on trouve dans toutes les cellules de l'organisme (PLATTNER et HINTNER, 1930) ; elle possède la propriété de détruire l'acétylcholine en donnant de l'acide acétique et de la choline, d'activité pharmacodynamique très faible.

C'est à la suite des travaux de DALE, FELDBERG et leurs collaborateurs (1934, 1936), montrant que l'excitation du nerf moteur, même après dégénérescence des fibres sympathiques, détermine une libération d'acétylcholine dans le muscle strié, que des recherches ont été entreprises sur la cholinestérase musculaire. DALE et FELDBERG ont émis l'hypothèse que l'acétylcholine interviendrait dans la transmission de l'influx nerveux du nerf moteur à la fibre musculaire striée et jouerait un rôle d'intermédiaire chimique, comparable à celui que cette substance joue au niveau du cœur, où elle assure, comme l'a démontré LOEWI (1921-1924), la transmission de l'excitation vagale. Mais, on ne peut admettre cette hypothèse qu'en supposant que l'acétylcholine, libérée par l'excitation du nerf moteur, est détruite pendant la durée de la période réfractaire, c'est-à-dire en quelques milli-secondes. Il était naturel d'envisager, parmi les mécanismes susceptibles de déterminer une « inactivation » aussi rapide de l'acétylcholine, l'action hydrolysante de la cholinestérase, qu'on trouve dans le muscle strié comme dans tous les autres tissus. Il subsistait toutefois une difficulté : la concentration moyenne de l'enzyme dans le muscle strié est beaucoup trop faible pour expliquer une action aussi extraordinairement rapide que celle qu'exige l'hypothèse d'une transmission chimique de l'excitation.

L'étude de la distribution de l'enzyme dans le muscle strié a montré qu'en réalité la cholinestérase est très inégalement répartie et se trouve assez fortement concentrée dans la zone de jonction myoneurale pour « inactiver » l'acétylcholine pendant la durée de la période rétractaire. Ce fait a d'abord été mis en évidence sur le couturier de la Grenouille par MARNAY et NACHMANSOHN (1937, 1938) qui ont comparé la teneur enzymatique des régions du couturier riches en terminaisons motrices avec celle de la partie « aneurale », dépourvue de terminaisons motrices. Ils ont pu calculer que cet enzyme, qu'on dose en mesurant son activité hydrolytique, est plusieurs milliers de fois plus concentré au niveau des terminaisons motrices que dans le reste du muscle.

Par la suite, des expériences que nous avons effectuées, MARNAY, NACHMANSOHN et moi, sur le gastrocnémien du Chien ⁽¹⁾, ont montré

(1) Les résultats de ces expériences sur le Chien sont consignés dans le mémoire de MARNAY et NACHMANSOHN (1938), cité précédemment.

qu'il en est de même pour les muscles striés des Mammifères. D'autres recherches que nous avons entreprises ultérieurement, NACHMANSOHN et moi, sur le gastrocnémien du Cobaye (1938, 1940) ont confirmé ces résultats. Dans ces dernières recherches, la distribution de la cholinestérase musculaire a pu être précisée grâce à la disposition particulière de l'innervation motrice du jumeau interne, dont les portions très riches en plaques motrices et celles qui en sont dépourvues, peuvent être séparées au moyen du microtome à congélation, en pratiquant des coupes selon une direction convenablement choisie.

Une fois établi que la cholinestérase est fortement concentrée au niveau de la zone de jonction myo-neurale et que la teneur enzymatique est beaucoup plus élevée dans cette zone que dans le reste du muscle strié et que dans le nerf moteur, il restait à savoir où siège exactement la grande quantité d'enzyme qui se trouve ainsi liée à la terminaison motrice : à l'intérieur même de l'arborisation nerveuse ou autour d'elle ?

Ainsi que l'a souligné ECCLES (1937), cette question est d'une grande importance au point de vue physiologique : si l'acétylcholine libérée par l'excitation joue vraiment le rôle d'un intermédiaire chimique dans la transmission de l'influx, elle ne peut en effet agir qu'en dehors de la terminaison nerveuse ; dans ces conditions, son inactivation par la cholinestérase doit également se faire à l'extérieur de la terminaison nerveuse.

Pour résoudre ce problème, il convenait d'étudier les variations de la concentration enzymatique du muscle strié après section du nerf moteur.

MARNAY et NACHMANSOHN (1937) ont montré sur le gastrocnémien du Cobaye qu'après section du nerf moteur et dégénérescence des neurites, on observe une augmentation notable de la concentration enzymatique moyenne, résultat à première vue surprenant et qu'à l'époque où ils le publièrent, ces auteurs ne purent expliquer.

Dans un travail ultérieur sur la cholinestérase du muscle strié et du ganglion sympathique (1938, 1940) nous avons pu, NACHMANSOHN et moi, fournir l'explication de cette augmentation paradoxale : l'étude parallèle des variations de la concentration moyenne et des modifications histologiques qu'entraîne l'énervation nous a montré que l'augmentation de la concentration moyenne résulte uniquement de la diminution de volume des fibres muscu-

lares — cette diminution de volume des fibres ayant pour conséquence d'augmenter leur nombre par unité de poids — et qu'en réalité la quantité d'enzyme par fibre musculaire diminue légèrement pendant les 3 à 4 premières semaines ⁽¹⁾.

En combinant les dosages de l'enzyme, par la méthode manométrique de Warburg, avec les examens histologiques, et en pratiquant les uns et les autres sur des coupes à congélation, sériées, du jumeau interne, nous avons pu établir qu'une partie de l'enzyme massé dans la zone d'innervation motrice du muscle normal disparaît à la suite de la section du nerf moteur, mais qu'une autre partie, très importante, de cet enzyme persiste au niveau des soles après la disparition des neurites moteurs — ce qui revient à dire qu'une très grande partie de l'enzyme accumulé dans la zone de jonction myo-neurale siège en dehors de l'arborisation nerveuse terminale.

Comme les fibres préganglionnaires du sympathique présentent avec les fibres nerveuses motrices du muscle strié certaines analogies morphologiques et fonctionnelles, et que l'excitation de ces fibres détermine également une libération d'acétylcholine, il nous a paru intéressant d'étudier la distribution de la cholinestérase dans le ganglion sympathique et de comparer les résultats obtenus sur le ganglion avec ceux que fournit l'étude du muscle strié.

Un certain nombre d'expériences, et notamment l'étude des variations de la concentration enzymatique du ganglion sympathique après section des fibres préganglionnaires ⁽²⁾, nous ont montré que la synapse ganglionnaire est pourvue d'un système enzymatique analogue à celui de la jonction myo-neurale; bien que la quantité d'enzyme qui disparaît en même temps que les neurites sectionnés soit proportionnellement plus forte dans le cas du ganglion sympathique que dans le cas du muscle strié, il persiste ici aussi dans la

(1) Ces résultats se trouvent indirectement confirmés par les expériences de FENG et TING (1938) sur le couturier du Crapaud : chez les Batraciens, dont les fibres musculaires ne s'atrophient, après énévation, qu'avec une extrême lenteur, ces auteurs ont observé, non pas une augmentation du taux moyen de la cholinestérase, comme pour les muscles des Mammifères à atrophie rapide, mais une certaine diminution de ce taux.

(2) Ces expériences de dégénérescence ont été effectuées au Laboratoire de Physiologie de Cambridge, avec la collaboration de W. FELDBERG, sur le ganglion cervical supérieur du Chat.

zone des synapses, après la disparition des neurites préganglionnaires, une très forte concentration enzymatique.

C. — *La signification fonctionnelle de la zone de jonction.* — Parmi les particularités morphologiques et biochimiques de la zone de jonction qui ont été énumérées précédemment, quelques-unes paraissent comporter une signification fonctionnelle.

A cet égard, l'absence de membrane collagène entre les deux portions, nerveuse et musculaire, de la sole est un premier fait très intéressant. Les terminaisons motrices sont, en effet, chez l'adulte, les seuls points du muscle strié où les expansions neuro-schwanniennes puissent entrer directement en rapport avec le tissu musculaire strié ; ils sont séparés, partout ailleurs, par le névrilemme et par le sarcolemme, qui forment entre eux une double cloison.

La présence au niveau de la zone de jonction d'une substance granuleuse, « farcie » de chondriosomes spéciaux, semble également traduire une activité particulière de cette zone ; mais il convient ici de distinguer entre la substance granuleuse d'origine musculaire et celle qui provient du syncytium de Schwann.

L'amas de substance granuleuse qui accompagne les noyaux fondamentaux et tire comme eux son origine de la fibre musculaire semble, à première vue, susceptible de jouer un certain rôle dans les interactions neuro-musculaires ; cette impression paraît être confirmée par les résultats des expériences de NOËL et GENIEYS (1927), d'après lesquelles des excitations électriques prolongées peuvent entraîner une diminution du nombre des chondriosomes de cette portion de la sole et un changement notable de leur colorabilité. Mais, ce qui limite *a priori* l'importance physiologique de cette partie de la sole, c'est qu'elle fait défaut chez les Batraciens Anoures et notamment chez la Grenouille, où la terminaison motrice revêt le type « buisson terminal » (Endbusch de KÜHNE) ; il est, en effet, peu vraisemblable que le mécanisme des fonctions neuro-musculaires soit de nature très différente chez la Grenouille et chez les Mammifères.

Quant à la névroglie terminale, ou « téloglie », que constitue l'ensemble des éléments schwanniens de la sole, elle se trouve représentée, au niveau du buisson de KÜHNE comme au niveau de la plaque motrice, par des noyaux (noyaux des tiges terminales, chez la Grenouille), qu'accompagne une certaine quantité de substance

granuleuse, et l'on peut se demander si cette autre portion de la sole n'est pas plus apte que la précédente à jouer un rôle dans le fonctionnement de l'appareil neuro-musculaire. D'ailleurs, l'hypothèse d'un rôle physiologique du syncytium de Schwann des fibres motrices ne doit pas être envisagée seulement aux derniers stades du développement musculaire : que les neurites se terminent encore librement ou qu'ils aient déjà contracté avec les fibres musculaires des rapports définitifs, ils sont, en effet, toujours accompagnés d'éléments schwanniens. Il semble qu'on doive tenir compte, chez l'embryon comme chez l'adulte, de cette névroglie périphérique, satellite constant du neurite, lorsqu'on cherche à préciser le mécanisme des interactions myo-neurales.

Un autre fait qui paraît être d'une grande importance physiologique et pharmacodynamique, c'est le changement de structure que subit le neurite moteur à son entrée dans la sole. Il faut souligner, notamment, l'absence de myéline au niveau de ses rameaux terminaux. De plus, comme je l'ai rappelé précédemment, l'arborisation terminale présente avec le cylindraxe de notables différences de colorabilité et l'on est en droit de penser que ces différences d'affinités colorantes répondent, soit à des différences de constitution chimique du neuroplasma lui-même, soit à des différences de perméabilité des gaines qui revêtent ce neuroplasma aux divers niveaux du neurite.

Enfin, pour ce qui est des particularités biochimiques, il est possible que la concentration massive de cholinestérase constatée au niveau de la zone de jonction myo-neurale ait aussi une haute signification physiologique. Si la libération d'acétylcholine que détermine l'excitation du nerf moteur joue un rôle efficient dans la transmission de l'excitation de ce nerf au muscle strié, la concentration élective de la cholinestérase dans la zone de jonction permettrait d'expliquer l'inactivation de cette acétylcholine pendant la durée de la période réfractaire et devrait être alors considérée comme une condition capitale de la motricité.

Il ressort de ces diverses considérations, suggérées par l'étude morphologique et biochimique des terminaisons motrices, que la zone de jonction est une zone tout à fait spéciale, qui paraît susceptible de jouer un rôle important dans le fonctionnement de l'appareil neuro-musculaire.

Cette conclusion s'accorde avec les opinions qu'ont formulées, il

y a déjà longtemps, certains physiologistes, notamment VULPIAN et LANGLEY, sur la nature de la jonction myo-neurale.

Pour VULPIAN (1882), en effet, tout se passe comme s'il existait entre les fibres nerveuses et les fibres musculaires « une matière organisée toute spéciale établissant la communication entre ces deux sortes d'éléments anatomiques » ; quant à LANGLEY (1906), ses travaux l'ont conduit à une opinion très voisine, puisqu'il conclut à l'existence, entre le nerf et le muscle, d'une « substance réceptive », qui recevrait le stimulus du nerf et le transmettrait au muscle strié après l'avoir transformé.

Est-ce à dire que la terminaison motrice constitue un véritable organe, interposé entre la fibre nerveuse et la fibre musculaire ?

A ne considérer que la sole de l'adulte, avec son chondriome et ses noyaux spéciaux, on pourrait être tenté de l'admettre. Mais, l'étude du développement montre que la plaque motrice résulte de la confluence de trois tissus, du tissu nerveux, du syncytium de Schwann et du tissu musculaire strié, qu'elle ne présente à aucun stade de son développement de véritable individualité et demeure en continuité de substance avec chacun des trois tissus aux dépens desquels elle s'est formée.

Au lieu de définir la plaque motrice comme un organe distinct, interposé entre la fibre nerveuse et la fibre musculaire, il paraît donc plus conforme aux données de l'histogénèse d'envisager séparément les divers protoplasmes qui entrent dans sa composition, c'est-à-dire le neurite moteur, le syncytium de Schwann et la fibre musculaire, et de conclure que chacun d'eux présente au niveau de la zone de jonction myo-neurale un certain nombre de particularités morphologiques et biochimiques, auxquelles paraît s'attacher une signification fonctionnelle.

CONCLUSIONS DE LA DEUXIÈME PARTIE

1° Tant que les fibres musculaires présentent le type du myotube, à noyaux axiaux et à fibrilles périphériques, les neurites moteurs ne contractent avec elles aucun lien durable et se terminent librement à l'intérieur du muscle strié. Même lorsqu'elles sont étroitement appliquées contre les myotubes, les terminaisons motrices « libres » ne déterminent aucune réaction du sarcoplasme et des noyaux musculaires situés à leur niveau ; elles ne semblent pas non plus exercer d'influence directe sur la croissance des fibres musculaires, ni sur la « néoformation ».

2° La jonction des neurites moteurs et des fibres musculaires qui déclenche la formation des plaques motrices ne s'établit qu'après la migration des noyaux musculaires, primitivement axiaux, à la surface des faisceaux myofibrillaires. La croissance de chaque neurite s'oriente alors vers l'un des noyaux musculaires voisins et c'est au niveau de ce noyau que l'extrémité du neurite, généralement accompagnée d'un noyau du syncytium de Schwann, entre en rapport avec le sarcoplasme.

Au contact de l'expansion neuro-schwannienne, le noyau musculaire se multiplie, selon un mode d'amitose tout à fait comparable à celui qu'on observe aux extrémités de toutes les fibres musculaires embryonnaires. Cette multiplication nucléaire réactionnelle s'accompagne d'une accumulation notable de sarcoplasme.

3° L'accumulation de noyaux et de sarcoplasme dans la zone de jonction myo-neurale et, d'autre part, l'accroissement de l'expansion neuro-schwannienne, dont les noyaux deviennent également plus nombreux, aboutissent d'abord à la formation de l'« éminence primitive ». A ce stade de son développement, la terminaison motrice, qui saille fortement à la surface d'un faisceau myofibrillaire encore très grêle, ne présente pas de véritable ramure nerveuse et la sole se montre formée de deux portions nucléées nettement distinctes, dont l'une est d'origine musculaire et dont l'autre, d'origine schwannienne, reste étroitement unie aux branches terminales du neurite ; à sa surface s'appliquent souvent quelques éléments nucléés de nature conjonctive.

4° Au fur et à mesure que le calibre des fibres musculaires aug-

mente, la terminaison motrice s'élargit et acquiert progressivement les caractères des plaques motrices de l'adulte. Le développement de l'arborisation nerveuse terminale s'accompagne d'une augmentation du nombre des noyaux et détermine une interpénétration de plus en plus profonde des deux sortes de cytoplasme qui entrent dans la constitution de la sole.

Les noyaux d'origine musculaire de l'éminence primitive deviennent les « *Sohlenkerne* » de KÜHNE ou « noyaux fondamentaux » de RANVIER ; les noyaux schwanniens gardent leurs rapports étroits avec les rameaux terminaux du neurite et deviennent les « noyaux de l'arborisation » décrits par RANVIER. Enfin, les noyaux des éléments conjonctifs disposés à la surface de l'éminence primitive se retrouvent chez l'adulte sous la forme des « noyaux vaginaux », liés à la membrane qui revêt la plaque motrice.

La distinction que RANVIER avait établie entre les noyaux de l'arborisation et les autres noyaux de la sole, distinction contre laquelle KÜHNE s'est toujours élevé et que d'autres auteurs ont considérée depuis comme inexacte ou mal fondée, trouve donc dans les faits embryologiques une pleine justification.

L'étude du développement des terminaisons motrices montre aussi que, contrairement aux opinions émises jusqu'à maintenant, la sole de la plaque terminale n'est par son origine ni complètement musculaire, ni complètement nerveuse, mais se forme à la fois aux dépens de la fibre musculaire et aux dépens du syncytium de Schwann.

5° Au cours de la formation des fuseaux neuro-musculaires pluri-fasciculaires des Mammifères, on observe des phénomènes tout à fait comparables à ceux qui marquent l'édification de la sole des plaques motrices. Ici aussi l'établissement de la jonction myoneurale déclenche localement une multiplication des noyaux musculaires. Les différences de structure que présentent ces organes sensitifs avec les plaques motrices doivent être surtout rapportées au fait que, dans la formation des fuseaux, l'expansion neuroschwannienne atteint les fibres musculaires beaucoup plus tôt que dans la formation des terminaisons motrices, et que, d'autre part, les neurites sensitifs, à la différence des neurites moteurs, exercent sur la myofibrillogénèse une très forte action inhibitrice.

6° Le manchon collagène qui se forme, après la jonction myoneurale, autour de la fibre nerveuse et autour de la fibre musculaire

revêt également la terminaison motrice, dont l'arborisation nerveuse occupe, par conséquent, chez l'adulte, une position hypolemmale ; à aucun stade du développement musculaire, il ne s'interpose de membrane collagène entre l'expansion neuro-schwannienne et la portion de la sole d'origine musculaire. Quant à la gaine de Schwann, l'étude du développement de la terminaison motrice permet d'établir qu'elle se continue le long des branches de l'arborisation nerveuse terminale ; il reste toutefois à prouver que le syncytium de Schwann se dispose autour des rameaux terminaux en une gaine continue, séparant complètement le neurite du protoplasme d'origine musculaire qui forme le reste de la sole.

7° La plaque motrice, qui résulte de la confluence de trois tissus, le tissu nerveux, le syncytium de Schwann et le tissu musculaire strié, reste en continuité de substance avec chacun d'eux et ne saurait être considérée comme un organe distinct ; il importe cependant de souligner que, dans la zone où s'effectue leur jonction, la fibre nerveuse et la fibre musculaire acquièrent, par une sorte d'induction réciproque, qui s'exerce au cours de leur développement, des propriétés morphologiques et biochimiques qu'elles ne présentent nulle part ailleurs au même degré. Parmi ces particularités de la zone de jonction, certaines paraissent susceptibles d'influer sur les interactions myo-neurales et peut-être même d'intervenir directement dans la transmission de l'excitation du nerf moteur au muscle strié.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

A. — *L'histogénèse musculaire.*

1° La formation de nouvelles fibres musculaires striées, qui se poursuit dans toutes les ébauches musculaires jusqu'au delà de la naissance, s'effectue à partir d'éléments cellulaires indifférenciés, uninucléés, qui s'appliquent à la surface des fibres déjà formées, s'allongent parallèlement au grand axe de ces fibres et acquièrent progressivement les caractères de fibres musculaires striées. Les noyaux de chaque nouvelle fibre se forment par division directe à partir du noyau initial.

2° Parmi les aspects de fibres musculaires altérées, fréquemment décrits chez les embryons de Mammifères et rapportés à des phénomènes de dégénérescence « physiologique », quelques-uns répondent vraisemblablement à des artéfacts. La réalité de cette dégénérescence « physiologique » ne saurait pourtant être mise en doute, lorsqu'elle s'accompagne d'une phagocytose typique de débris musculaires. Un certain nombre de modifications cytologiques, signalées par divers auteurs au niveau de myotubes qu'ils considèrent comme dégénérescents, telles que l'épaississement de la gaine myofibrillaire et l'augmentation du diamètre de la colonne d'endoplasme, doivent être surtout considérées comme les conséquences d'une forte rétraction myofibrillaire, et ne correspondent pas à un accroissement réel de la substance myofibrillaire et de l'endoplasme.

3° Les fibres musculaires sont nettement individualisées à toutes les phases de leur développement et ne présentent de continuité plasmatique ni avec le mésenchyme environnant, ni avec les ébauches tendineuses. La croissance des fibres musculaires est absolument autonome, tant que leurs extrémités n'ont pas atteint les niveaux d'insertion.

B. — *La formation des plaques motrices.*

1° La jonction des neurites moteurs et des fibres musculaires qui déclenche la formation des plaques motrices n'a lieu qu'après la migration des noyaux musculaires, primitivement axiaux, à la surface des faisceaux myofibrillaires et s'effectue toujours au niveau d'un de ces noyaux. Au contact de l'expansion neuro-schwannienne, le noyau musculaire se multiplie, selon un mode d' amitose tout à fait comparable à celui qu'on observe aux extrémités de toutes les fibres musculaires embryonnaires.

2° L'accumulation de noyaux et de sarcoplasme dans la zone de jonction myo-neurale et, d'autre part, l'accroissement de l'expansion neuro-schwannienne, dont les noyaux deviennent également plus nombreux, aboutissent d'abord à la formation d'une sole embryonnaire qui saille fortement à la surface d'un faisceau myofibrillaire encore très grêle. A ce stade, la terminaison motrice ne présente pas de véritable ramure nerveuse et la sole se montre formée de deux portions nucléées nettement distinctes, dont l'une est d'origine musculaire et dont l'autre, d'origine schwannienne, reste étroitement unie aux branches terminales du neurite ; à sa surface s'appliquent souvent quelques éléments nucléés de nature conjonctive. Le développement ultérieur de l'arborisation nerveuse terminale s'accompagne d'une augmentation du nombre des noyaux et détermine une interpénétration de plus en plus profonde des deux sortes de cytoplasme qui entrent dans la constitution de la sole.

3° L'étude du développement des terminaisons motrices montre que, contrairement aux opinions émises jusqu'à maintenant, la sole de la plaque terminale n'est par son origine, ni complètement musculaire, ni complètement nerveuse, mais se forme à la fois aux dépens de la fibre musculaire et aux dépens du syncytium de Schwann. Cette conclusion semble aussi valoir pour les fuseaux neuro-musculaires, dont le mode de formation est d'ailleurs très comparable à celui des plaques motrices.

4° Au niveau de la plaque motrice, zone de jonction myo-neurale, la fibre nerveuse et la fibre musculaire acquièrent par une sorte d'induction réciproque, qui s'exerce au cours de leur développement, des propriétés morphologiques et biochimiques qu'elles ne

présentent nulle part ailleurs au même degré. Parmi ces particularités de la zone de jonction, certaines paraissent susceptibles de jouer un rôle physiologique important, notamment dans la transmission de l'excitation du nerf moteur au muscle strié.

VU : *Le Président de Thèse,*
J. VERNE.

VU : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1° Notes préliminaires relatives à ces recherches.

- Sur la dégénérescence physiologique de fibres musculaires striées chez des embryons de Mammifères. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, t. 124, p. 209, 1937.
- Migrations nucléaires accompagnant la sarcolyse des embryons de Mammifères. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, t. 124, p. 716, 1937.
- L'origine des « myotubes secondaires » chez les embryons de Mammifères. *Comptes rendus Acad. Sciences*, t. 205, p. 1179, 1937.
- Sur l'origine de la sole des plaques motrices. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, t. 127, p. 218, 1938.
- La formation des plaques motrices et les corrélations myo-neurales au cours de l'histogenèse musculaire. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, t. 127, p. 571, 1938.
- La jonction des fibres musculaires striées et des ébauches tendineuses chez les embryons de Mammifères. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, t. 128, p. 990, 1938.

2° Ouvrages cités.

- 1860. AEBY (C.). — Ueber die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Muskelzuckung. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, p. 253.
- 1873. ARNDT (R.). — Untersuchungen über die Endigung der Nerven in den quergestreiften Muskelfasern. *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 9.
- 1903. BARDEEN (C.-R.). — Variation in the internal Architecture of the M. Obliquus Abdominus Externus in certain Mammals. *Anat. Anz.*, 23, p. 241.
- 1909. BOEKE (J.). — Die motorische Endplatte bei den höheren Vertebraten, ihre Entwicklung, Form und Zusammenhang mit der Muskelfaser. *Anat. Anzeiger*, 35, p. 193-226.
- 1911. BOEKE (J.). — Beiträge zur Kenntnis der motorischen Nervenendigungen. *Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol.*, 28.
- 1913. BOEKE (J.). — Die doppelte (motorische und sympathische) efferente Innervation der quergestreiften Muskelfasern. *Anat. Anzeiger*, 44, p. 343.
- 1926. BOEKE (J.). — Noch einmal das periterminale Netzwerk, die Struktur der motorischen Endplatte und die Bedeutung der Neurofibrille. *Zeitschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, 7, p. 95.
- 1927. BOEKE (J.). — Die morphologische Grundlage der sympathischen Innervation der quergestreiften Muskelfasern. *Zeitschr. f. mikr. anat. Forsch.*, 8, p. 561.

1925. BOEKE (J.) et NOËL (R.). — Sur la cytologie des plaques motrices dans les muscles de la langue chez le Chat. *C. R. Soc. Biol.*, **92**, p. 263.
1925. BOEKE (J.) et NOËL (R.). — Recherches cytologiques sur la sole protoplasmique de la plaque motrice chez les Vertébrés. *Comptes rendus Assoc. des Anatom.* (XXe Congrès. Turin).
1936. BONNEVILLE (P.-P.). — Recherches sur l'anatomie microscopique des Termites. Thèse de Doctorat ès Sciences, 123 p. Impr. Vallier, Clermont-Ferrand.
1873. BORN (G.). — Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der quergestreiften willkürlichen Muskeln der Säugetiere. *Inaug. Diss.*
1925. BOTAZZI (Fil.). — Sulla rigidità da freddo. *Rendiconti Accad. Lincei*, **6**.
1881. CAJAL (S. R.). — Observaciones microscópicas sobre las terminaciones nerviosas en los musculos voluntarios. Zaragoza.
1899. CAJAL (S.-R.). — Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebratos. Madrid.
1904. CAJAL (S.-R.). — Contribucion al estudio de la estructura de las placas motrices. *Travaux du Labor. Rech. Madrid*, **3**.
1909. CAJAL (S.-R.). — Histologie du système nerveux de l'Homme et des Vertébrés. Edition française de l'ouvrage de 1899 (traduction par Léon Azoulay). Paris.
1925. CAJAL (S.-R.). — Quelques remarques sur les plaques motrices de la langue des Mammifères. *Travaux du Labor. Rech. Madrid*, **23**, p. 245-254.
1875. CALBERLA (E.). — Studien über die Entwicklung der quergestreiften Muskeln und Nerven bei Amphibien und Reptilien. *Arch. f. mikrosk. Anat.*, **11**, p. 442-458.
1893. CALDERARA (G.). — Contributo alla conoscenza dello sviluppo della fibre muscolare striata. *Archivio per le scienze mediche*, **17**, p. 89.
1936. CIARDI-DUPRÉ (G.). — Il fenomeni della degenerazione muscolare in feti umani. *Arch. ital. Anat. e Embriol.*, **37**, p. 474-502.
1938. CIARDI DUPRÉ (G.). — Fibre in accrescimento e fibre in degenerazione del muscolo platysma di feti umani. *Anat. Anzeiger*, **85**, p. 401.
1863. COHNHEIM. — Ueber die Endigung der Muskelnerven. *Centralblatt f. die medic. Wissensch.*, p. 865.
1865. COHNHEIM. — Ueber die Endigung der Muskelnerven. *Virchow's Archiv*, **34**.
1913. COLLIN (R.). — Les mitochondries de la cellule névroglie. *C. R. Ass. Anat. (Lausanne)*, p. 178.
1936. COUTEAUX (R.). — Les « bactéroïdes » des Lombriciens et leurs rapports avec la sarcolyse. *C. R. Acad. Sci.*, **203**, p. 1180.
1937. COUTEAUX (R.). — Phagocytose de sarcolytes par les amibocytes de *Lumbricus festinus* Sav. *Bullet. Soc. Zool. France*, **62**, p. 148-152.
1938. COUTEAUX (R.) et NACHMANSOHN (D.). — Cholinesterase at the end-plates of voluntary muscle after nerve degeneration. *Nature*, **142**, p. 481.
1940. COUTEAUX (R.) et NACHMANSOHN (D.). — Changes of choline esterase at end plates of voluntary muscle following section of sciatic nerve. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **43**, p. 177.
1934. DALE (H.-H.) et FELDBERG (W.). — Chemical transmission at motor nerve endings in voluntary muscle. *Journ. of Physiol.*, **81**.
1936. DALE (H.-H.), FELDBERG (W.) et VOGT (M.). — Release of acetylcholin at voluntary motor nerve endings. *Journ. of Physiol.*, **86**, p. 353-380.
1922. DEHORNE (A.). — Destruction et phagocytose des fibres musculaires à la

- fin de la maturation des ovocytes chez *Hediste diversicolor*. *C. R. Soc. Biologie*, **36**.
1890. DOGIEL (A.-S.). — Methylenblautinction der motorischen Nervenendigungen an den Muskeln der Amphibien und Reptilien. *Archiv f. mikrosk. Anat.*, **32**, p. 305.
1840. DOYÈRE (L.). — Mémoire sur les Tardigrades. *Ann. des Sci. nat.*, série 2 (Zool.), **14**, p. 260-361.
1937. ECCLES (J.-C.). — Synaptic and neuro-muscular transmission. *Physiol. Reviews*, **17**, p. 538-555.
1836. EMMERT. — Ueber die Endigungsweise der Nerven in den Muskeln. Berne.
1936. ERNST (E.) et KELLNER (B.). — Kontraktionsbänder und Dehnungsbilder; — Starkstromverletzung und mikroskopische Erkennung der Ursachen von Muskelstarren; — Ueber Säurestarre des Muskels. *Zeitschr. f. Zellforschung u. mikr. Anat.*, **25**, p. 377-408.
1936. ERNST (E.) et KELLNER (B.). — Ueber Säurestarre des Muskels. *Zeitschr. f. Zellforschung u. mikr. Anat.*, **25**, p. 408.
1876. EWALD. — Ueber die Endigung der motorischen Nerven in den quergestreiften Muskeln. *Pflüger's Archiv*, **12**.
1889. FELIX (W.). — Ueber Wachstum der quergestreiften Muskulatur nach Beobachtungen an Menschen. *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, **48**, p. 224-259.
1938. FENG (T.-P.) et TING (Y.-C.). — Studies on the neuromuscular junction. XI. A note on the local concentration of cholinesterase at motor nerve endings. *Chines. J. of Physiol.*, **13**, p. 141.
1912. FEYTAUD (J.). — Contribution à l'étude du Termite lucifuge. Thèse de doctorat ès Sciences.
1895. GALBOTTI (G.) et LEVI (G.). — Ueber die Neubildung der nervösen Elemente in dem wiedererzeugten Muskelgewebe. *Beiträge z. path. Anat. u. z. allg. Path. (Ziegler)*, **17**, p. 369-415.
1906. GEMELLI (A.). — Nuove osservazioni sulla struttura delle placche motrici e del fusi neuro-muscolari. *Monit. Zool. Ital.*, **17**.
1927. GENIEYS (R.). — Nature et signification de la zone de jonction myoneurale. Télolasme et télosomes. Thèse de Médecine. Lyon.
1883. GESSLER (H.). — Untersuchungen über die letzten Endigungen der motorischen Nerven im quergestreiften Muskel und ihr Verhalten nach der Durchseidung der Nervenstämmen. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, **33**, p. 42.
1934. GLÜCKSMANN (A.). — Ueber die Entwicklung der quergestreiften Muskulatur und ihre funktionellen Beziehungen zum Skelett in der Onto- und Phylogenie der Wirbeltiere. *Zeitschr. f. Ges. Anatomie*, **103**, p. 303-370.
1900. GODLEWSKI (E.). — Ueber die Kernvermehrung in den quergestr. Muskelfasern der Wirbelthiere. *Bull. internat. Acad. Sci. Cracovie*.
1901. GODLEWSKI (E.). — Ueber die Entwicklung des quergestreiften muskulösen Gewebes. *Bull. internat. Acad. Polon.*, classe sc. math. et nat., p. 146-158.
1902. GODLEWSKI (E.). — Die Entwicklung des Skelet- und Herzmuskelgewebes der Säugetiere. *Arch. f. mikrosk. Anat.*, **60**, p. 111-156.
1920. HÄGGQVIST (G.). — Wie überträgt sich die Zugkraft der Muskeln auf die Sehnen? *Anat. Anzeiger*, **53**, p. 273.
1926. HÄGGQVIST (G.). — Ueber den Zusammenhang von Muskel und Sehne. *Zeitschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **4**, p. 605.

1931. HÄGGQVIST (G.). — Gewebe und Systeme der Muskulatur. *Handbuch mikr. Anat. d. Menschen*, II, 3.
1919. HEIDENHAIN (M.). — Ueber die Noniusfelder der Muskelfaser. *Anat. Hefte*, 56, p. 321.
1843. HENLE. — Anatomie générale. *Encyclopédie anatomique* (traduction française).
1913. HERWERDEN (A. van). — Ueber das Verhältnis zwischen Sehnen- und Muskelfibrillen. *Anat. Anz.*, 44, p. 193.
1858. HERZIG (A.). — Spindelförmige Elemente quergestreifter Muskeln. *Sitzgsber. Akad. wiss. Wien*, 30, p. 73.
1925. IWANAGA (I.). — Studien über die motorischen Nervenendigungen. *Mitteil. über allg. Pathol. u. path. Anat.* Sendai Japan, 2, p. 257-391.
1907. JANET (Ch.). — Anatomie du corselet et histolyse des muscles vibrateurs, après le vol nuptial, chez la reine de la Fourmi (*Lasius niger*). Ducourtieux et Goret, Limoges.
1934. KATZNELSON (Z.-S.). — Histogenesis of muscular tissue in Amphibia. I. Development of striated muscle from mesenchyma in Urodeles. *Anat. Rec.*, 61.
1935. KATZNELSON (Z.-S.). — Sur la participation du mésenchyme au développement de la musculature du tronc ainsi que de la musculature caudale chez les Urodèles. *Bull. d'Histologie appl.*, 12.
1936. KATZNELSON (Z.-S.). — Zur Frage der Neubildung von quergestreiften Muskelfasern. *Anat. Anzeiger*, 82.
1936. KATZNELSON (Z.-S.). — Die Teilung der Kerne in der Myogenese. *Zeitschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, 39, 427.
1936. KATZNELSON (Z.-S.). — Entwicklung der myotomalen Muskulatur bei Urodelen. *Zeitschr. f. mikr. anat. Forsch.*, 40, p. 474.
1867. KÖLLIKER (A. v.). — Handbuch der Gewebelehre der Menschen. Leipzig (Histologie humaine : traduction française 1878).
1863. KRAUSE (W.). — Ueber die Endigung der Muskelnerven. *Zeitschr. f. rat. Med.*, 18, p. 136-160; 1864, 20, p. 1; 1864, 21, p. 77.
1868. KRAUSE (W.). — Ueber die Nervenendigungen innerhalb der motorischen Endplatte. *Arch. f. Anat. und Physiol.*, p. 676.
1869. KRAUSE (W.). — Die motorischen Endplatten der quergestreiften Muskelfasern. Hannover.
1883. KRAUSE (W.). — Zur Pathologie der motorischen Endplatte. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 33, p. 435.
1862. KÜHNE (W.). — Ueber die peripherischen Endorgane der motorischen Nerven. Leipzig.
1863. KÜHNE (W.). — Ueber die Endigung der Nerven in den Muskeln. *Virchow's Archiv*, 27, p. 508.
1864. KÜHNE (W.). — Ueber die feinere Struktur der Endorgane der motorischen Nerven. *Virchow's Archiv*, 29, p. 433.
1864. KÜHNE (W.). — Ueber die Endigung der Nerven in den Nervenbügeln der Muskel. *Virchow's Archiv*, 30, p. 187.
1883. KÜHNE (W.). — Ueber die Verbindung der Nervenscheiden mit dem Sarkolemma. *Zeitschr. f. Biologie*, 19, p. 501.
1886. KÜHNE (W.). — Die motorische Nervenendigung. *Verhandl. d. nat.-medic. Ver. Heidelberg*, 3, p. 223-231.
1886. KÜHNE (W.). — Ueber Form, Structur und Entwicklung der motorischen Nervenendigung. *Verhandl. d. nat.-medic. Ver. Heidelberg*, 3, p. 277-285.

1887. KÜHNE (W.). — Neue Untersuchungen über motorische Nervenendigung. *Zeitschr. f. Biologie*, **23**, p. 1-148.
1892. KÜHNE (W.). — Untersuchung der motorischen Nervenendigung in Durchschnitten und Schnittserien. *Verhandl. d. nat.-medic. Ver. Heidelberg*, **4**, p. 1-15.
1931. KULCZYCKI (A.). — La dégénérescence physiologique des muscles striés. *Bull. internat. Acad. Polon., classe sc. math. et nat.*, p. 251-272.
1906. LANGLEY. — On nerve endings and on special excitable substances in cells (Croonian Lecture). *Proceedings Royal Soc. B.* **78**.
1885. LAWOWSKI (M. D.). — Entwicklung der Endplatten bei Eidechsen und Schlangen. *Der Arzt* (« Wratsch »), **41**. Saint-Petersbourg (Rédigé en russe; analysé dans *Jahresbericht über die Fortschr. Anat. u. Physiol.*, **14** (Abt. I), 1886, p. 488).
1926. LINDHARDT (J.). — On the structure of some muscles in the Frog. *Physiol. Papers Kroyh. Kopenhagen*.
1921. LOEWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflüger's Archiv*, I. 1921, **189**, p. 239-242; II. 1921, **193**, p. 201-213; III. 1924, **203**, p. 408-412; IV. 1924, **204**, p. 361-367.
1906. LONDON (E. S.) et PESKER (D. J.). — Entwicklung des peripheren Nervensystems bei Säugetieren (weissen Mäusen). *Arch. f. mikrosk. Anat.*, **67**.
1898. MAC CALLUM (J. B.). — On the histogenesis of the striated muscle fibre and the growth of the human sartorius muscle. *Hopkins Hosp. Bull. Baltimore*, **9**, p. 208-215.
1937. MARNAY (A.) et NACHMANSOHN (D.). — Cholinestérase dans le muscle strié. *C. R. Soc. Biologie*, **124**, p. 942.
1937. MARNAY (A.) et NACHMANSOHN (D.). — Sur la répartition de la cholinestérase dans le muscle couturier de la Grenouille. *C. R. Soc. Biologie*, **125**, p. 41.
1937. MARNAY (A.) et NACHMANSOHN (D.). — Cholinestérase dans le muscle strié après dégénérescence du nerf moteur. *C. R. Soc. Biologie*, **126**, p. 785.
1937. MARNAY (A.) et NACHMANSOHN (D.). — Cholinesterase in voluntary frog's muscle. *Journ. of Physiol.*, **89**, p. 359-367.
1938. MARNAY (A.) et NACHMANSOHN (D.). — Choline esterase in voluntary muscle. *Journ. of Physiology*, **92**, p. 37-47.
1892. MAYS (K.). — Ueber die Entwicklung der motorischen Nervenendigung. *Zeitschr. f. Biologie*, **29**, p. 41.
1872. MERKEL (F.). — Der quergestreifte Muskel. *Arch. f. mikr. Anat.*, **8**, p. 244.
1909. MEVES (F.). — Ueber Neubildung quergestreifter Muskelfasern nach Beobachtungen an Hühnerembryo. *Anat. Anzeiger*, **34**, p. 161-165.
1888. MITROPHANOW (P.). — Ueber die Natur der peripherischen Nervenendigungen. Thèse de Zoologie de l'Université de Saint-Petersbourg. Warschau (Rédigé en russe; analysé dans *Jahresbericht über die Fortschr. Anat. u. Physiol.*, **17** (Abt. I), 1889, p. 140).
1899. MORPURGO (B.). — Ueber die postembryonale Entwicklung der quergestreiften Muskeln von weissen Ratten. *Anat. Anzeiger*, **15**.
1900. MORPURGO (B.). — Ueber die postembryonale Entwicklung von quergestreiften Muskelfasern. *Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft* (Congrès de Pavie), **14**.

1938. NACHMANSOHN (D.). — Cholinestérase dans les tissus embryonnaires. *C. R. Soc. Biologie*, **127**, p. 670.
1922. NAGEOTTE (J.). — L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Paris, F. Alcan.
1925. NAGEOTTE (J.). — Sur la contraction extrême du muscle strié chez la Grenouille. — Sur la contraction extrême consécutive à la congélation du muscle strié chez la Grenouille. — Sur la morphologie du muscle strié en état de contracture chloroformique chez la Grenouille. *C. R. Acad. Sci.*, **180**, p. 761, p. 954, p. 1963.
1937. NAGEOTTE (J.). — Sur la contraction extrême des muscles squelettiques chez les Vertébrés. *Zeitschr. f. Zellforschung u. mikr. Anat.*, **26**, p. 603-624.
1922. NAVILLE (A.). — Histogénèse et régénération du muscle chez les Anoures. *Arch. de Biologie*, **32**.
1925. NOËL (R.). — Cloisonnement dans la sole protoplasmique de la plaque motrice chez le Chat. *C. R. Soc. Biologie*, **93**, p. 1315.
1925. NOËL (R.). — La structure de la substance protoplasmique dans les plaques motrices des Vertébrés. *Bull. d'Histologie appl.*, **2**, p. 124.
1926. NOËL (R.). — Sur un dispositif vasculaire spécial observé au niveau des plaques motrices. *Bull. d'Histologie appl.*, **3**, p. 33.
1927. NOËL (R.). — Sur la nature de la substance granuleuse de la plaque motrice. *Bull. d'Histologie appl.*, **4**, p. 382.
1935. NOËL (R.) et PALLOT (G.). — Sur la substance dite « granuleuse » des plaques motrices et des fuseaux musculaires. *Bull. d'Histologie appl.*, **12**, p. 172.
1931. NOËL (R.) et POMMÉ (B.). — Etude cytologique de la zone de jonction myo-neurale chez l'Homme. *Bull. d'Histologie appl.*, **8**, p. 222.
1934. PALLOT (G.). — Recherches cytologiques sur les fuseaux neuro-musculaires. *C. R. Acad. Sci.*, **198**, p. 937.
1934. PALLOT (G.). — Contribution à l'étude des terminaisons nerveuses dans le muscle strié : Recherches cytologiques sur les fuseaux du type Kühne. *Bull. d'Histologie appl.*, **11**, p. 337-365.
1936. PALLOT (G.). — Note cytologique sur le fuseau neuro-musculaire des Mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, **121**, p. 1492.
1924. PETERSEN (H.). — Histologie und mikroskopische Anatomie.
1913. PETERFI (T.). — Untersuchungen über die Beziehungen der Myofibrillen zu den Sehnenfibrillen. *Arch. f. mikrosk. Anat.*, **83**.
1930. PLATTNER (F.) et HINTNER (H.). — Die Spaltung von Acetylcholin durch Organextrakte und Körperflüssigkeiten. *Pflüger's Arch.*, **225**, p. 19-25.
1929. PRÉNANT (A.). — Recherches sur la structure des muscles des Annélides Polychètes et sur leur sarcolyse. *Arch. Zool. Experim.*, **69**, p. 1-135.
1843. QUATREFAGES. — Mémoire sur l'Eolidine paradoxale. *Ann. des Sci. nat.*, série 2 (Zool.), **19**, p. 299.
1878. RANVIER (L.). — Leçons sur l'Histologie du système nerveux. Librairie F. Savy. Paris.
1882. RANVIER (L.). — Traité technique d'histologie (1^{re} édition 1875-1882) (2^e édition 1888). Librairie F. Savy. Paris.
1924. RENYI (G. v.). — Gibt es einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Muskel- und Sehnenfibrillen während der Entwicklung der Muskelfaser? *Anat. Anzeiger*, **58**, p. 339.

1911. RETTERER (E.) et LELIÈVRE (A.). — Du mode d'union de la fibre musculaire et de la fibre tendineuse. *C. R. Soc. Biologie*, 70.
1892. RETZIUS. — Zur Kenntniss der motorischen Nervenendigungen. *Biolog. Untersuch.*, Neue Folge, 3.
1925. RIO-HORTEGA (P. Del). — La plaque motrice (Réunion plénière de la Société de Biologie et de ses filiales). *C. R. Soc. Biol.*, 92 (Suppl.), p. 3-27.
1856. ROLLET (A.). — Ueber frei Enden quergestreifter Muskelfäden im Innern der Muskeln. *Sitzgsber. Akad. wiss. Wien*.
1862. ROUGET (Ch.). — Mémoire sur le développement embryonnaire des tissus musculaires chez les Vertébrés. *C. R. Acad. Sci.*, 55, p. 36.
1862. ROUGET (Ch.). — Note sur la terminaison des nerfs moteurs dans les muscles chez les Reptiles, les Oiseaux et les Mammifères. *C. R. Acad. Sci.*, 55, p. 548.
1864. ROUGET (Ch.). — Mémoire sur la terminaison des nerfs moteurs. *Journal de la Physiologie*, 5, p. 574.
1893. SCHAFER (J.). — Beiträge zur Histologie und Histogenese der quergestreiften Muskelfasern des Menschen und einiger Wirbelthiere. *Sitzbr. Akad. der Wiss. Wien. Math.-Naturw.*, 102 (abt. III), p. 7-148.
1927. SCHMIDT (V.). — Die Histogenese der quergestreiften Muskelfibrillen und des Muskelüberganges. *Zeitschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, 8, p. 97-192.
1930. SCHMIDT (V.). — Die Entwicklung der Flossen von *Hippocampus* und die Histogenese in denselben. *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, 20, p. 459-550.
1936. SCHMIDT (W. J.). — Die Verbindung der Myo- und Sehnenfibrillen polarisationsoptisch geprüft am Rücken-flossenmuskel von *Hippocampus*. *Z. f. Zellforschung u. mikr. Anat.*, 24, p. 336-359.
1935. SCHÜLE (F.). — Ein Vergleich zwischen dem Muskelfaserende in normalen und im Narbengewebe. *Zeitschr. f. mikrosk.-anat. Forsch.*, 37, p. 501-518.
1911. SCHULTZE (O.). — Die Kontinuität der Muskelfibrillen und der Sehnenfibrillen. *Anat. Anzeiger* (Verh. d. anat. Ges. Leipzig), 33 (Erg. Heft.).
1912. SCHULTZE (O.). — Ueber den direkten Zusammenhang von Muskelfibrillen und Sehnenfibrillen. *Arch. f. mikr. Anat.*, 79.
1924. SOBOTTA (J.). — Ueber den Zusammenhang von Muskel und Sehne. *Zeitschr. f. mikrosk.-anat. Forsch.*, 1.
1928. STÖHR (Ph) Jr. — Das peripherische Nervensystem. *Handbuch mikr. anat. d. Menschen*, IV, 1.
1915. SUTTON (A. C.). — On the development of the neuro-muscular spindle in the extrinsic eye muscles of the pig. *Amer. J. Anat.*, 18, p. 117.
1905. TELLO (J. F.). — Terminaciones en los musculos estriados. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, 4, p. 105.
1906. TELLO (J.-F.). — Terminaciones sensitivas en los pelos y otros organos. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, 4, p. 49.
1907. TELLO (J. F.). — Dégénération et régénération des plaques motrices après la section des nerfs. *Travaux du Labor. Rech. Madrid*, 5, p. 117-149.
1917. TELLO (J. F.). — Genesis de las terminaciones nerviosas, motrices y sensitivas. I. En el sistema locomotor de los vertebrados superiores. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, 15.
1922. TELLO (J. F.). — Die Entstehung der motorischen und sensiblen Nervenendigungen. I. In dem lokomotorischen Systeme der höheren Wirbel-

- tiere. Muskuläre Histogenese (traduction allemande du mémoire précédent). *Zeitschr. f. gesamte Anatomie* (Abt. 1), **64**, p. 348-440.
1914. THULIN (I.). — Etudes sur la dégénération des fibres musculaires striées chez les embryons de Mammifères. *Bibliogr. Anatom.*, **24**, p. 1-13.
1867. TRINCHESE. — Mémoire sur la terminaison périphérique des nerfs moteurs dans la série animale. *Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie*, **4**, p. 485.
1836. VALENTIN. — Ueber d. Verlauf u. d. letzt. Endigungen d. Nerven. *Nova acta acad. Leopold*, **18**.
1882. VULPIAN (A.). — Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses. Paris.
1847. WAGNER (R.). — Neue Untersuchungen ueber den Bau und die Endigungen der Nerven. Leipzig.
1929. WASSERMANN (A.). — Die lebendige Masse. *Handbuch der mikr. Anat. d. Menschen*, I.
1846. WEBER (E.-H.). — Ueber E. WEBERS Entdeckungen in der Lehre von der Muskelkontraktion. *Arch. Anat. Physiol. u. wiss. Med.*, p. 483.
1861. WEISMANN (A.). — Ueber das Wachsen der quergestreiften Muskeln nach Beobachtungen am Frosch. *Zeitschr. f. rationelle Med.*, **10**, p. 263.
1861. WEISMANN (A.). — Ueber die Verbindung der Muskelfasern mit ihren Ansatzpunkten. *Zeitschr. f. rationelle Med.*, **12**, p. 126.
1862. WEISMANN (A.). — Ueber die zwei Typen des contractilen Gewebes und ihre Verteilung in die grossen Gruppen des Tierreiches, sowie über die histologische Bedeutung ihrer Formelemente. *Zeitschr. f. nat. Med.*, **15**.

PLANCHE III

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Fibres musculaires striées embryonnaires au stade myotube.

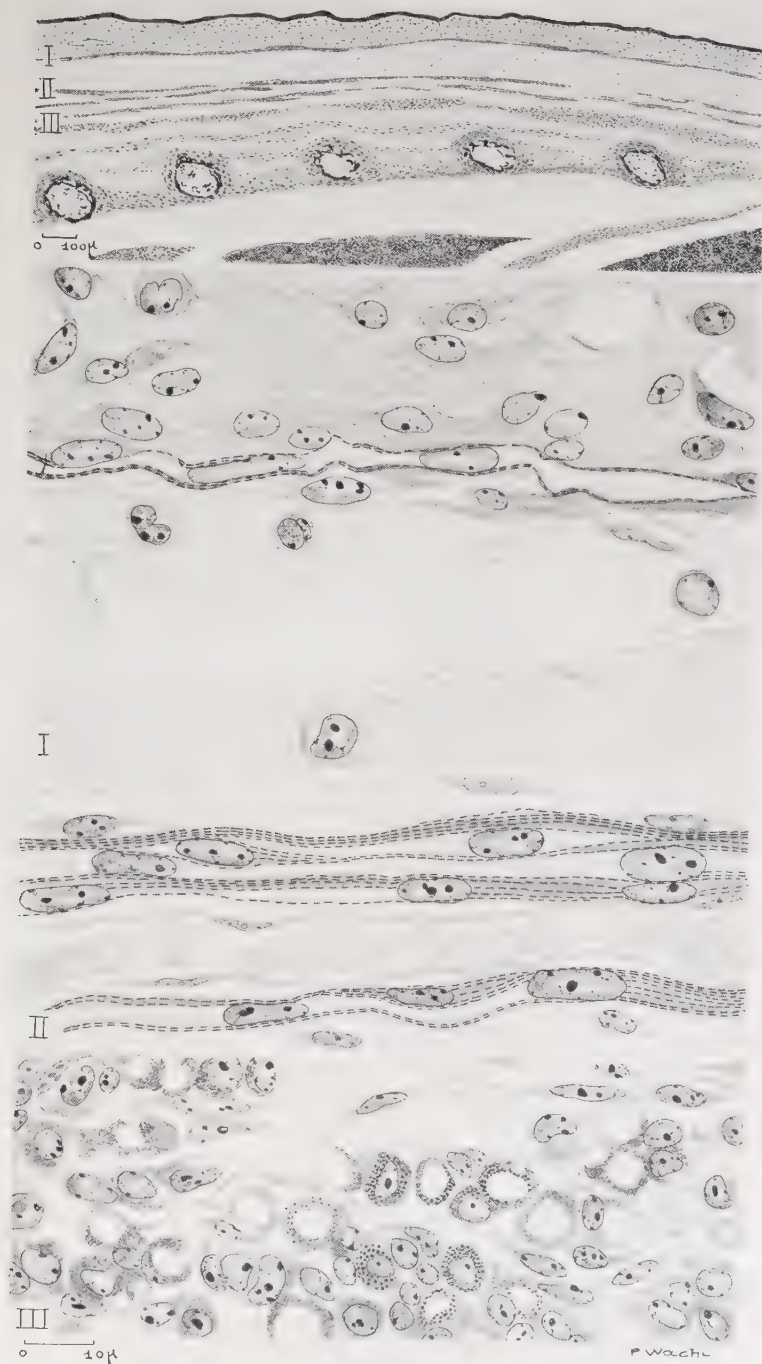
Coupe parasagittale d'un embryon de Souris de 15 mm. Fix. Zenker ;
hématoxyline au fer, érythrosine.

Le premier dessin, exécuté à un faible grossissement, indique les niveaux. de la coupe auxquels répondent les dessins I, II et III. Entre le tégument dorsal, dont l'épiderme apparaît ici comme un liseré très sombre, et une série de côtes coupées transversalement, on aperçoit les plans successifs de la musculature thoracique.

I. Muscle peaucier (portion dorsale du *Cutaneus maximus*), vu en coupe longitudinale. Revêtant la face profonde du tégument, le peaucier sépare le derme des espaces sous-cutanés ; au stade considéré, ce muscle est formé d'une seule couche de fibres musculaires. On voit ici l'une de ses fibres, pourvue, comme tous les myotubes, de noyaux axiaux et d'une gaine myofibrillaire.

II. Myotubes d'un muscle thoracique, vus en coupe longitudinale.

III. Myotubes d'un muscle thoracique, vus en coupe transversale. Les myotubes apparaissent dans ce dessin comme des anneaux gris, au niveau desquels se détachent en noir un certain nombre de myofibrilles. Selon le niveau du myotube qu'intéresse la section, l'anneau myofibrillaire est centré ou non par un noyau.



Histogénèse du muscle strié.

PLANCHE IV

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Muscle strié embryonnaire de la Souris et du Cobaye.

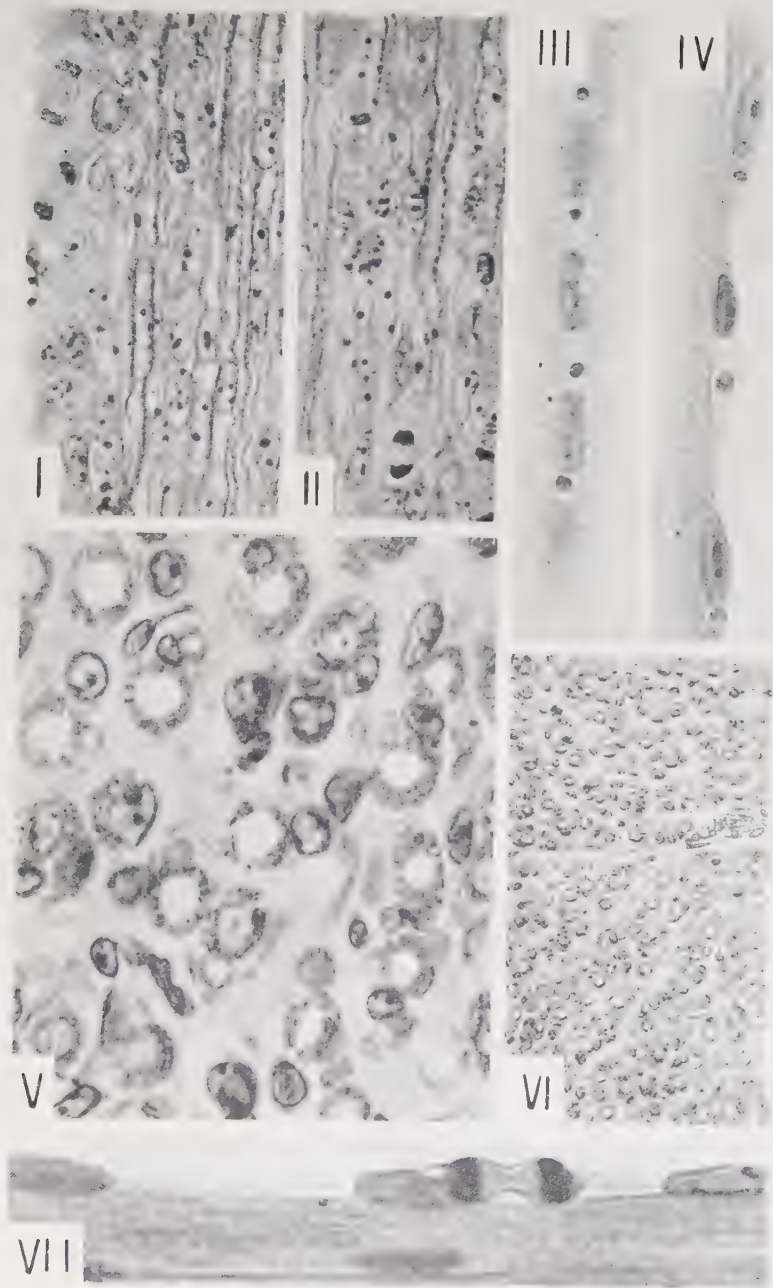
I et II. Fibres musculaires striées au stade myotube, vues en coupe longitudinale. Muscles cervicaux d'un embryon de Souris de 10 mm. Fix. Zenker-formol; hématoxyline au fer. Gross. $\times 640$ (photographies non retouchées).

III et IV. Enclaves lipidiques de fibres musculaires striées d'un embryon de Souris de 16 mm. Dissociation de muscles abdominaux. Fix. formol; hémateïne; soudan III; montage au sirop de lévulose. Gross. $\times 960$ (photographies non retouchées).

La microphotographie III montre l'alternance régulière des globules lipidiques et des noyaux musculaires dans l'axe d'un myotube. Sur la microphotographie IV, qui se rapporte à une fibre plus évoluée, on voit que les globules lipidiques ont suivi les noyaux musculaires dans leur migration à la surface du faisceau myofibrillaire.

V et VI. Fibres musculaires striées au stade myotube, vues en coupe transversale (voir légende Pl. III, fig. III). Muscles fessiers d'un embryon de Souris de 17 mm. Fix. Zenker; hématoxyline au fer, érythrosine, vert lumière. Gross. $\times 250$ et $\times 1.100$ (photographies non retouchées).

VII. Mitose d'une cellule interstitielle indifférenciée, appliquée à la surface d'une fibre musculaire dont les noyaux ont déjà effectué leur migration à la surface du faisceau myofibrillaire. Dissociation du muscle grand oblique de l'abdomen d'un embryon de Cobaye de 85 mm. Gross. $\times 1.500$ (photographie non retouchée; voir le dessin correspondant de la fig. 7).



Mangini Phot.

Histogénèse du muscle strié.

PLANCHE V

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

Caractères histochimiques du segment terminal de fibres musculaires striées en voie de développement.

I. Argentophilie d'un segment terminal de myotube non inséré. Muscle deltoïde d'un embryon humain de 70 mm. Méthode de Bielschowsky-Gros. Gross. $\times 660$ (photographie non retouchée).

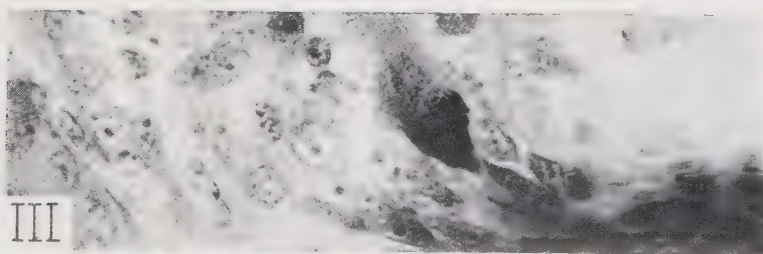
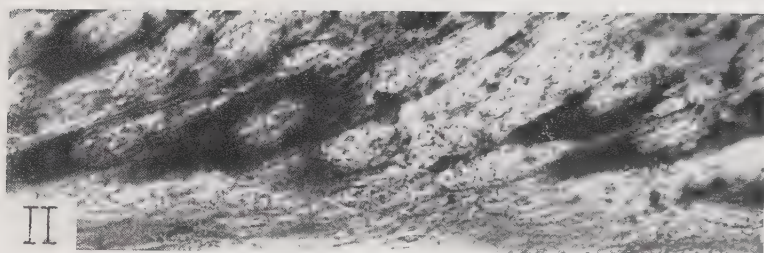
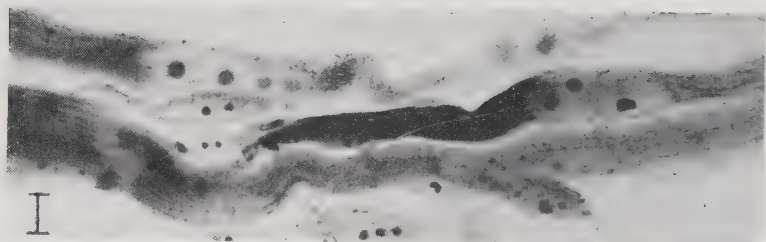
A droite du segment terminal, fortement argentophile, on aperçoit les noyaux à gros nucléole du groupe nucléaire subterminal.

II, III et IV. Extrémités insérées de fibres musculaires striées de Souris nouveau-née, après mise en évidence du glycogène qu'elles contiennent. Muscle jumeau interne. Le glycogène apparaît ici en noir (photographies non retouchées).

— II. Méthode à l'iode après fixation par le Bouin alcoolique saturé d'acide picrique (Gendre) et coloration du fond par le bleu d'aniline. Des noyaux apparaissent en négatif sur le fond acajou des extrémités de fibres musculaires, bourrées de glycogène. Gross. $\times 660$.

— III. Méthode au carmin de Best après fixation par le Bouin-Allen et coloration des noyaux par l'hémalum. Gross. $\times 390$.

— IV. Méthode de Bauer après fixation par le Bouin-Allen. On n'aperçoit, sur cette photographie, que les plages de glycogène, répondant aux extrémités de fibres musculaires. Gross. $\times 390$.



Mangini Phot.

Histogénèse du muscle strié.

PLANCHE VI

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI

*Innervation de la moitié droite du diaphragme d'un embryon
de Cobaye de 32 mm. Méthode de Bielschowsky
(photographies non retouchées).*

Les deux premières microphotographies montrent la préparation à un faible grossissement ($\times 17$ et $\times 70$) ; l'innervation de la portion charnue du diaphragme est fournie par un certain nombre de troncs nerveux, provenant du centre phrénique, qui se ramifient dans la masse musculaire et finissent, en échangeant de nombreux rameaux, par constituer un véritable réseau.

Au fort grossissement ($\times 1.100$), on aperçoit deux petites grappes de boutons, terminant des neurites qui n'ont pas encore contracté avec les fibres musculaires de connexions définitives et poursuivent librement leur croissance.



Mangini Phot.

Les premières voies motrices intra-musculaires
(*Diaphragme*).

PLANCHE VII

EXPLICATION DE LA PLANCHE VII

Terminaisons motrices du muscle strié du Cobaye à différents stades de leur développement.

Méthode de Bielschowsky; hémalun ou carmalum. Gross. $\times 1.100$ (photographies non retouchées).

Sur chacune de ces microphotographies, on voit un ou deux neurites moteurs se détacher d'un tronc nerveux et se terminer au niveau d'une fibre musculaire. La jonction du neurite et de la fibre musculaire, qui s'effectue au niveau d'un noyau musculaire, déclenche une multiplication amitotique de ce noyau.

I. Terminaison motrice d'un embryon de Cobaye de 80 mm.; muscle des gouttières vertébrales lombaires.

II. Terminaison d'un embryon de Cobaye de 85 mm.; muscle grand dorsal.

III. Terminaison motrice d'un Cobaye nouveau-né; muscle jumeau interne.

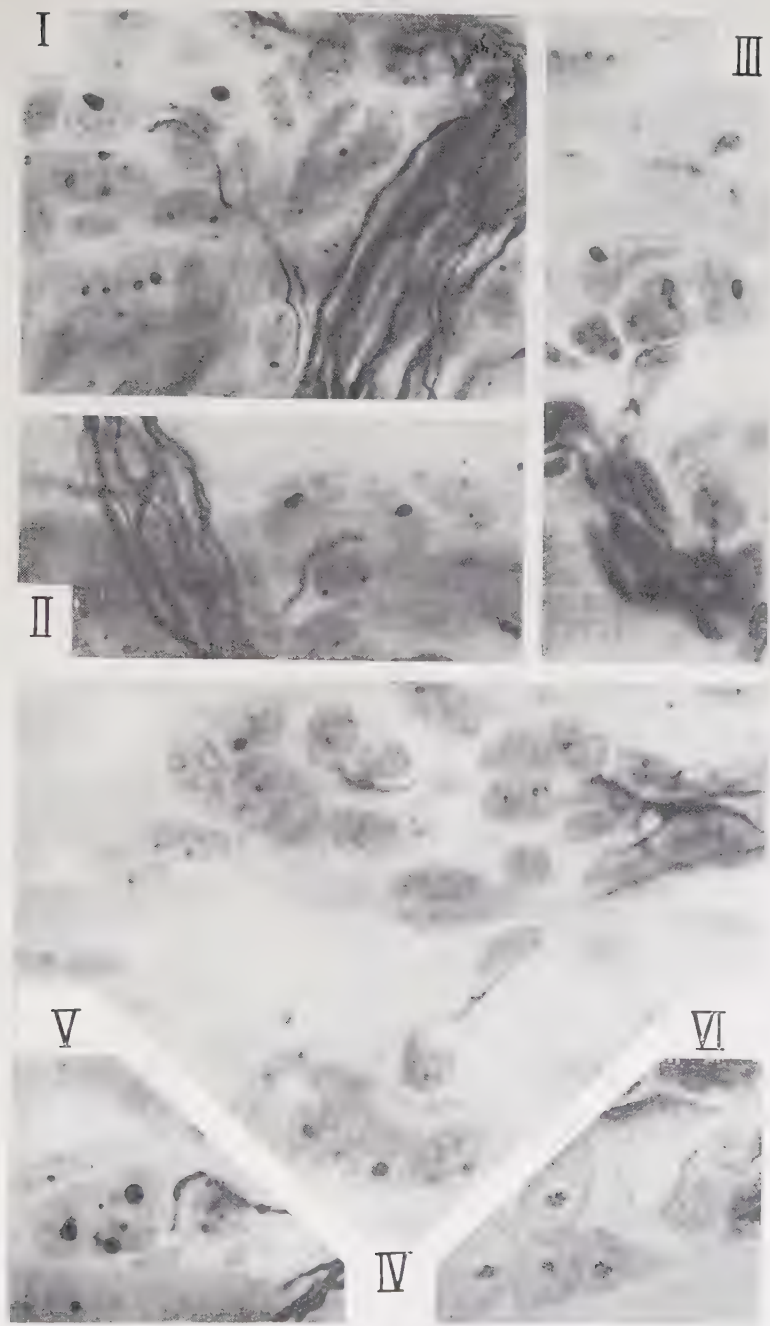
Ces trois premières terminaisons motrices se trouvent exactement au même stade de développement. On distingue au niveau de chacune d'elles trois noyaux : deux de ces noyaux, situés de part et d'autre de l'extrémité du neurite, et qu'on reconnaît aisément à leur gros nucléole, résultent de la division directe d'un noyau de la fibre musculaire; le troisième, qui appartient au syncytium de Schwann, accompagne le neurite ou les deux neurites (I), qui entrent en rapport avec la fibre musculaire.

IV. Terminaisons motrices d'un embryon de Cobaye de 80 mm.; muscle grand dorsal. Les noyaux d'origine musculaire, dont le nombre s'est accru, sont disposés en arc de cercle autour de l'extrémité du neurite (Voir le dessin correspondant de la fig. 23).

V et VI. Ces deux dernières microphotographies montrent des terminaisons motrices où les noyaux d'origine musculaire se trouvent situés d'un même côté du bourgeon nerveux.

— V. Stade à deux noyaux musculaires; embryon de Cobaye de 80 mm.; muscle des gouttières vertébrales lombaires.

— VI. Stade à quatre noyaux musculaires; Cobaye nouveau-né; muscle grand oblique de l'abdomen.



Mangini Phot.

Formation des plaques motrices.

PLANCHE VIII

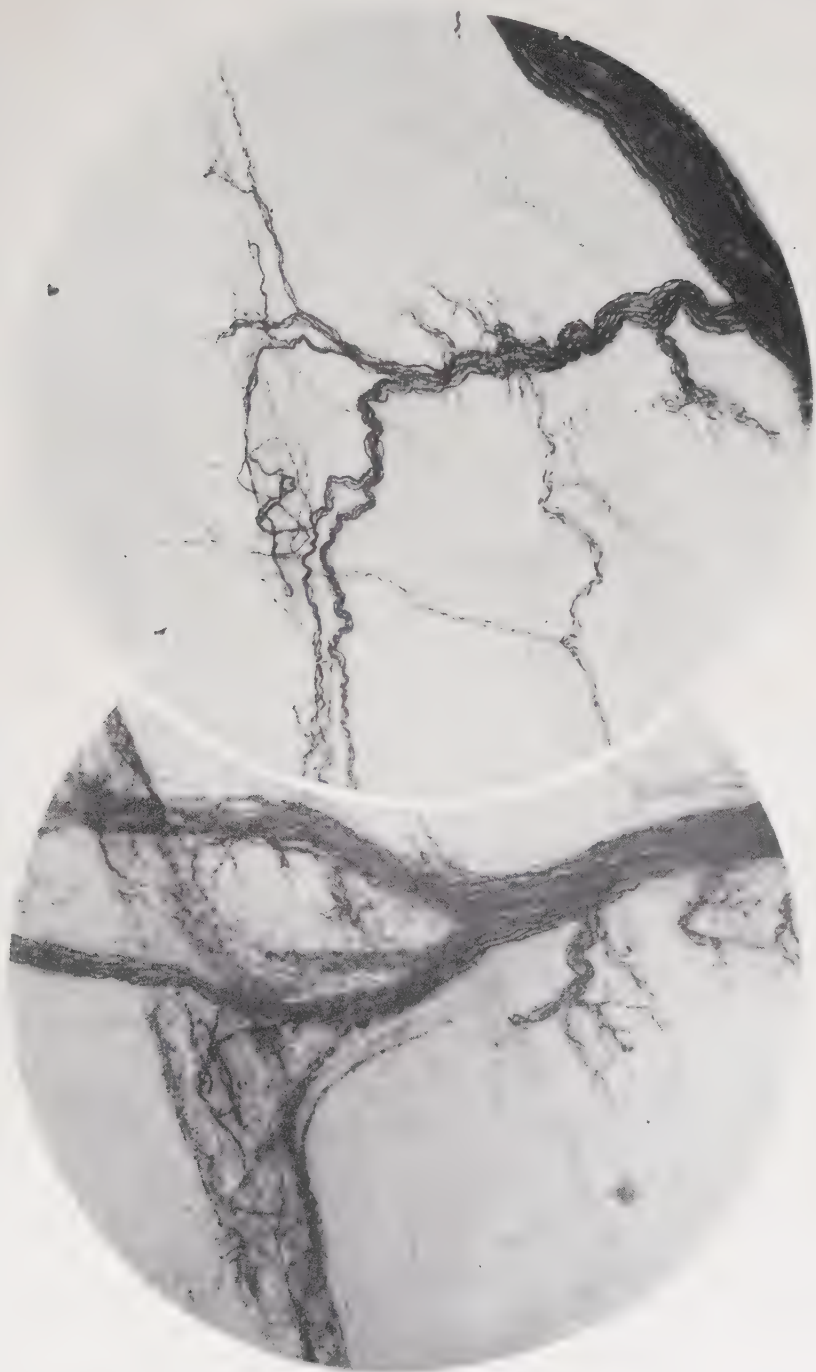
EXPLICATION DE LA PLANCHE VIII

Fuseaux neuro-musculaires et groupes de terminaisons motrices d'un Cobaye nouveau-né.

Muscle grand oblique de l'abdomen. Méthode de Bielschowsky (photographies non retouchées).

La microphotographie supérieure reproduit à un faible grossissement ($\times 140$) une préparation dont la coloration est électivement neurofibrillaire et où l'on aperçoit à la fois les fibres nerveuses d'origine spinale, motrices et sensibles, et les fibres du système nerveux autonome. Ces trois sortes de fibres dessinent la silhouette d'un fuseau neuro-musculaire, auquel elles fournissent déjà une très riche innervation. Le long du rameau nerveux qui aboutit au fuseau, on aperçoit quelques bouquets de fibres motrices.

Sur la microphotographie inférieure (gross. $\times 180$), qui reproduit une préparation dont l'imprégnation argentique a été plus poussée, on distingue nettement les contours du fuseau que limite sa capsule conjonctive. On aperçoit également l'artériole propre du fuseau et, à droite, quelques groupes de terminaisons motrices.



Mangini Phot.

Fuseaux neuro-musculaires et terminaisons motrices.

PLANCHE IX

EXPLICATION DE LA PLANCHE IX

Plaque motrice et fuseau neuro-musculaire à des stades avancés de leur développement.

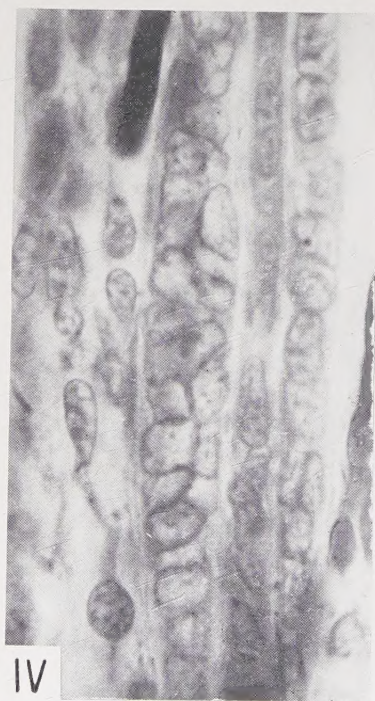
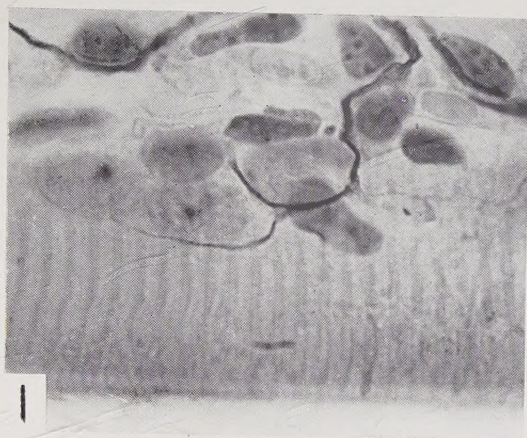
- I. Plaque motrice d'une Souris âgée de un mois. Muscle jumeau interne. Méthode de Bielschowsky-Gros; hémateïne. Gross. $\times 1.100$ (photographie non retouchée).

Sur cette microphotographie, où la plaque motrice est vue de profil, on peut observer un des « noyaux de l'arborisation » (fortement hémateïnophile et situé ici au-dessous de la ramure nerveuse) ainsi qu'un des « noyaux vagnaux » (lui aussi très hémateïnophile, mais disposé à la surface de la plaque motrice). Les autres noyaux de la sole ne sont pas situés dans le plan de mise au point, mais on reconnaît néanmoins, à l'arrière-plan, les nucléoles fortement colorés de deux « noyaux fondamentaux ».

- II, III et IV. Coupe longitudinale d'un fuseau neuro-musculaire. Embryon de Cobaye de 80 mm. Muscle grand oblique de l'abdomen. Méthode de Bielschowsky-Gros; hémateïne (photographies non retouchées).

Sur la microphotographie II, exécutée à un faible grossissement ($\times 300$), le renflement fusal est visible dans toute sa longueur; on peut également suivre, sur une partie de leur trajet, les fibres sensibles, disposées en spirale autour des fibres musculaires du fuseau.

Les microphotographies III et IV, exécutées à un plus fort grossissement ($\times 1.100$), montrent les amas de noyaux qui déforment les fibres musculaires au niveau du renflement fusal. Aux extrémités du fuseau, chaque fibre musculaire reprend sa forme cylindrique et ses noyaux redeviennent espacés comme à l'ordinaire.



Mangini Phot.

Plaque motrice et fuseau neuro-musculaire.

